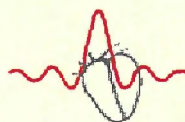




UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
SCIENCES. TECHNOLOGIE. MEDECINE. GRENOBLE-ALPES



D.E.A. Modèles & Instruments en Médecine & Biologie
(2002 / 2003)

**Effet du confiage d'animaux dans la
propagation d'une maladie contagieuse au sein
d'un réseau structuré de troupeaux :**
*Exemple de la péripneumonie contagieuse bovine dans les
troupeaux éthiopiens*

BALENGHIEN THOMAS

*(Unité biomathématiques et épidémiologie,
Laboratoire Environnement et prévision de la santé des populations,
Ecole nationale vétérinaire de Lyon)*

Encadrement : *K. Chalvet-Monfray & D. Bicout (ENVL)*

Partenariat : *M. Lesnoff (CIRAD-EMVT)*

REMERCIEMENTS

Je remercie vivement Karine Chalvet-Monfray et Dominique Bicout pour leur encadrement constant. C'est avec grande patience qu'ils ont réussi à guider mes premiers pas dans le domaine de la modélisation.

Que Philippe Sabatier trouve ici la marque de ma reconnaissance pour m'avoir parfaitement intégré à son équipe.

Je remercie Matthieu Lesnoff qui est à l'initiative de ce travail. Les conseils et remarques, qu'il a su garder constants malgré la distance, m'ont été d'une aide précieuse.

Que François Thiaucourt trouve ici l'expression de ma gratitude pour avoir toujours répondu patiemment et en détail à mes nombreuses interrogations sur la PPCB.

Merci à Pascal Bonnet pour avoir, sans retenue, accepté de collaborer. J'espère qu'il trouvera dans ce document des débuts de réponses à ses questions.

Je tiens à remercier Abderrhamane Igdir pour sa collaboration. Qu'il trouve ici la marque de ma reconnaissance pour son inépuisable disponibilité à essayer de m'inculquer quelques notions de mathématiques.

Merci à Papa Ibrahima Ndiaye, qui dans le même domaine, a toujours été disponible pour partager ses compétences.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
GENERALITES SUR LA PERIPNEUMONIE CONTAGIEUSE BOVINE	2
1. Historique.....	2
2. Répartition géographique.....	2
3. Epidémiologie	2
4. Diagnostic et traitement.....	3
PROBLEMATIQUE.....	3
PREMIERE PARTIE : PROPAGATION INTRA-TROUPEAU DE LA PPCB.....	5
1.1. Matériel et méthodes	5
1.1.1. Modèles mathématiques.....	5
1.1.2. Taux de reproduction de base.....	6
1.1.3. Identifiabilité du modèle et paramètres de la littérature	7
1.1.4. Modélisation et détermination des coefficients de transmission.....	9
1.1.5. Simulations numériques.....	9
1.1.6. Etude de la distribution des temps de séjour	10
1.2. Résultats	12
1.2.1. Dynamique de la maladie.....	12
1.2.2. Influence de la durée du stade chronique	13
1.2.3. Comparaison théorique des 2 modèles	13
1.2.4. Applications à un essai vaccinal.....	14
1.3. Discussion	15
DEUXIEME PARTIE : PROPAGATION INTER-TROUPEAU DE LA PPCB	17
2.1. Matériel et méthodes	17
2.1.1. Caractérisation du réseau	17
2.1.2. Modèle mathématique de propagation inter-troupeau	17
2.1.3. Simulations numériques.....	18
2.1.4. Représentation spatiale	19
2.1.5. Comportement du modèle en réseau.....	19
2.1.6. Sensibilité aux paramètres du modèle	20
2.2. Résultats	20
2.2.1. Caractérisation du réseau	20
2.2.2. Propagation de la PPCB dans un réseau de 30 troupeaux.....	21
2.2.3. Fonctionnement du modèle en réseau.....	21
2.2.4. Sensibilité du modèle à ses paramètres	23
2.3. Discussion	24
CONCLUSIONS	27
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	28

TABLE DES ILLUSTRATIONS

TABLE DES FIGURES :

Figure 1 : Modèle compartimental de transmission intra-troupeau de la PPCB.....	5
Figure 2 : Dynamique de la maladie dans un troupeau de 25 animaux, dont un est au stade clinique.	12
Figure 3 : A : Probabilité d'extension de la maladie (symboles) et nombre d'infections secondaires (traits pointillés) en fonction de la durée du stade chronique ($1/\gamma$) pour $\sigma_0 = 0,5$ (en vert) et $\sigma_0 = 1$ (en rouge). B : Rapport R_{ic}/R_{ich} en fonction du rapport de la durée et de l'intensité de la contagion des deux stades. La droite représente un rapport égal à l'unité.	13
Figure 4 : Dynamique de la PPCB dans un troupeau de 30 animaux, dont un en phase clinique avec un modèle sans (A) et avec délai (B).	14
Figure 5 : Mortalité et incidence clinique cumulée (pourcentages) et durée de l'infection (jours) pour des modèles sans (histogramme blanc) et avec délai (histogramme gris).	14
Figure 6 : Données simulées (trait plein) pour les modèles sans (A) et avec délai (B) et données expérimentales (symboles) pour un essai vaccinal [29].	15
Figure 7 : Proportions d'animaux dans chaque état sanitaire au cours du temps selon le modèle en réseau (trait plein) et un modèle intra-troupeau sous l'hypothèse de mélange global (trait pointillé).	22
Figure 8 : Risque au cours du temps pour différents ω_0 (A). Risque maximum (trait plein) et temps nécessaire pour atteindre le risque maximum (trait pointillé) en fonction du log de ω_0	23
Figure 9 : Sensibilité du nombre de troupeaux en phase clinique (figures de gauche) et en phase chronique (figures de droite) aux paramètres ω_0 (figures A et B), de β_0 (figures C et D) et de γ (figures E et F)	23
Figure 10 : Evolution du nombre de troupeaux en phase clinique (A) et chronique (B) en fonction de différents scénarios de lutte. La courbe dite de référence correspond à une simulation dont les paramètres sont donnés par le tableau III. Pour toutes les simulations, $\omega_0 = 1/500$ par jour.....	24

TABLE DES TABLEAUX :

Tableau I : Valeurs numériques générales des paramètres du modèle.	10
Tableau II : Valeurs numériques des paramètres du modèle avec et sans délai.	12
Tableau III : Valeurs numériques des paramètres du modèle dans la zone d'étude.	19

INTRODUCTION

La péripneumonie contagieuse bovine (PPCB) est une maladie respiratoire des bovins, causée par *Mycoplasma mycoides* subsp. *mycoides* small colony, noté *MmmSC* [1]. L'Organisation mondiale pour la santé animale (ancien Office international des épizooties : OIE) la considère comme la maladie économiquement la plus pénalisante pour l'Afrique Subsaharienne [2]. Elle est actuellement en résurgence suite à l'arrêt des campagnes de vaccination de masse (PPCB et peste bovine) effectuée à l'occasion du *Pan african rinderpest campaign* [3].

Son importance économique s'exprime à deux niveaux : celui de l'éleveur et celui du pays [2]. Pour l'éleveur, la maladie provoque mortalité et pertes de production (diminution des surfaces cultivées, le labour s'effectuant au moyen de la traction animale). Pour un pays exportateur, déclaré infecté, la maladie entraîne une interdiction d'exportation et des coûts importants liés aux mesures de lutte et de contrôle mises en place pour retrouver un statut indemne. Ainsi le Botswana, pour retrouver son statut indemne et son droit à l'exportation, a décidé l'abattage sanitaire de l'ensemble du cheptel d'un district du nord du pays (soit 320 000 bovins) où une épizootie s'était déclarée. Cette mesure a eu des conséquences socio-économiques importantes [4, 5].

Des études coûts / bénéfices peuvent aider à déterminer les stratégies de lutte optimales, mais peu de travaux ont été menés dans ce domaine [6, 7]. La principale difficulté de telles études réside dans les incertitudes concernant l'épidémiologie de la maladie. Dans un contexte de ressources techniques et financières limitées, la modélisation de la diffusion de la PPCB au sein d'une population bovine peut permettre une meilleure compréhension du fonctionnement épidémiologique et une aide à la décision dans le choix des programmes de lutte les mieux adaptés. Dans ce cadre, le projet « modélisation de la dynamique de la PPCB » du CIRAD-EMVT¹ associé à l'unité EPSP de l'ENVL², combine un recueil de données épidémiologiques de terrain et une modélisation de la propagation de la PPCB en Ethiopie. Ce travail de DEA s'insère dans ce projet, et a pour but d'étudier l'effet du confinement d'animaux sur la propagation de la PPCB dans les réseaux de troupeaux éthiopiens.

¹ Centre de coopération internationale en recherche agronomique pour le développement - département Elevage et médecine vétérinaire

² Unité Environnement et prévision de la santé des populations de l'Ecole nationale vétérinaire de Lyon

GENERALITES SUR LA PERIPNEUMONIE CONTAGIEUSE BOVINE

1. Historique

La péripneumonie contagieuse bovine (PPCB) est une maladie ancienne d'origine européenne dont la première description de Gallo remonte à 1550. Son importance économique en Europe, associée à celle de la peste bovine, a abouti à la création en 1762 de la première école vétérinaire [8]. En 1765 Bourgelat parvient à distinguer la PPCB des autres affections pulmonaires et en 1773 de Haller préconise l'abattage de tous les animaux de l'étable (sains ou malades) infectée pour lutter contre la maladie. Il faut attendre 1898 pour que soit isolé le germe : *Mycoplasma mycoides* subsp. *mycoides* small colony [9].

2. Répartition géographique

Originnaire d'Europe, la PPCB s'est diffusée dans l'ensemble du monde au 19^e siècle par le biais du commerce des animaux. Elle est actuellement en résurgence en Afrique subsaharienne, suite à l'arrêt des campagnes de vaccination de masse. Sa diffusion au niveau du continent africain est essentiellement rattachée aux mouvements de transhumance [10]. Problématique essentiellement en Afrique, elle est de répartition mondiale, touchant régulièrement l'Europe comme en France en 1984, en Italie en 1993, au Portugal en 2000... L'Asie conserve également des foyers persistants disséminés entre la Péninsule arabique et la Chine [11].

3. Epidémiologie

Seuls les bovins, à la fois les taurins (*Bos taurus*) et les zébus (*Bos indicus*), et les buffles domestiques (*Bubalus bubalis*) sont sensibles. Les sources de germes sont constituées par les animaux malades ou porteurs asymptomatiques. La transmission se fait essentiellement par voie aérienne, par l'expectoration de gouttelettes contaminantes lors de la toux. L'urine peut aussi contenir des mycoplasmes en grande quantité et participer secondairement à la contamination de l'environnement [12].

Il semble que l'espèce n'ait pas de rôle dans la sensibilité à la maladie, contrairement à la race. Le jeune est faiblement sensible, les individus les plus touchés étant les adultes de plus de 2 ans. Il existe en outre une variation individuelle nette [1].

La durée de la phase d'incubation n'est pas connue de façon précise. Les animaux présentent, avant d'exprimer des signes de l'infection, une multiplication du germe dans l'appareil respiratoire [13]. Cette multiplication, si elle est considérée comme le signe d'une excrétion, témoigne de la contagiosité de ces animaux. Après cette phase, les individus vont présenter des signes cliniques très variés, depuis une forme asymptomatique à une forme clinique caractérisée par de la fièvre, des douleurs et difficultés respiratoires et des lésions de pleurésie et de pneumonie interstitielle caractéristiques [8]. L'évolution se fait alors soit vers la mort (pour les formes cliniques), soit vers un stade chronique, caractérisé par des séquestres pulmonaires à l'intérieur desquels les mycoplasmes peuvent rester vivants. La durée et l'intensité de la contagiosité de cette forme sont encore discutées [14, 15]. Ce stade pourrait permettre le maintien de la maladie sous forme enzootique. Le stade chronique pouvant, par la

suite, évoluer vers la guérison. Certains animaux peuvent guérir directement après la phase de multiplication du germe sans passer par les phases clinique ou chronique.

4. Diagnostic et traitement

Le diagnostic clinique ou lésionnel assez évident en phase aiguë est plus difficile en phase subaiguë ou chronique. Il est alors nécessaire de recourir à différents examens de laboratoire. Celui qui fait référence auprès de l'OIE reste le test de fixation du complément (CFT) mise au point par Campbell et Turner en 1953 [16, 17]. Un autre test, le cELISA³, possède la même spécificité et sensibilité que le CFT [18]. La FAO⁴ préconise ce test et reconnaît le CIRAD-EMVT comme laboratoire mondial de référence pour le diagnostic de la PPCB.

Même si le traitement antibiotique est en théorie possible, il est accusé de diminuer les signes cliniques sans stériliser les animaux qui risquent alors de devenir des porteurs chroniques [11]. Il est d'ailleurs déconseillé par l'OIE pour le contrôle et l'éradication. Seules les méthodes de prophylaxie sanitaire et médicale sont jugées efficaces pour éliminer la maladie. Plusieurs vaccins atténués sont employés, mais une seule souche est recommandée par l'OIE et la FAO : la T₁-44.

PROBLEMATIQUE

L'ensemble des bovins constitue une population structurée. Les animaux sont regroupés en troupeaux, à l'intérieur desquels le contact inter-individuel est important. Ces troupeaux sont connectés entre eux par le biais du confiage⁵ d'animaux, de regroupements autour de points d'eau ou de lieux de pâturage communs ou encore par l'achat et la vente d'animaux aux marchés. Dans la zone d'étude (district de Boji, hauts plateaux de l'ouest éthiopien), la population bovine est constituée de petits troupeaux sédentaires, centrés sur la *della*⁶. Les échanges d'animaux sont fréquents entre les propriétaires, les contrats de confiage étant de trois types : labour, engraissement ou pâturage [19]. Cette organisation incite à considérer deux échelles dans la diffusion de la maladie ; d'une part, la transmission intra-troupeau et d'autre part, la transmission inter-troupeau.

Ce travail de DEA s'organise autour de ces deux axes :

➤ Le premier est consacré au développement et à l'amélioration du modèle de diffusion intra-troupeau. Cette partie s'appuie sur le travail déjà réalisé [20], et aborde deux points successivement :

- la limite des données expérimentales (en quantité et qualité) rend difficile

³ *competitive Enzyme-linked immunosorbent assay*.

⁴ *Food and agriculture organization of the united nations*.

⁵ Action de prêter des animaux.

⁶ La *della* est un enclos dans lequel les animaux passent la nuit.

l'identification globale des paramètres du modèle considéré. De plus, une identification des paramètres, réalisée sur un effectif de troupeau donné, pose le problème de l'extrapolation du modèle à des troupeaux de tailles différentes. Ces points sont particulièrement importants pour l'estimation du coefficient de transmission : paramètre clé de la dynamique de la maladie. L'objectif de cette partie est de **réaliser une modélisation du coefficient de transmission permettant de déterminer ce paramètre et de proposer une loi d'évolution de ce coefficient en fonction de la taille du troupeau** ;

- les modèles compartimentaux classiques se basent sur des lois exponentielles pour déterminer les temps de séjour dans chaque compartiment. En réalité ces durées sont vraisemblablement plutôt de type gaussien. On peut s'attendre à ce que les résultats de deux modèles, basés sur des distributions différentes de temps de séjour, soient différents. Il convient donc de vérifier si un modèle plus complexe (distribution non exponentielle) apporte des résultats différents de ceux du modèle classique, en particulier lors d'études coût/bénéfice. C'est pourquoi cette partie est consacrée à **l'étude de l'influence de la distribution des temps de séjour dans les différents états sanitaires sur la dynamique et la persistance de la maladie, ou encore sur le nombre de cas cliniques et d'animaux morts**.

➤ Le second axe consiste à intégrer le modèle intra-troupeau dans un modèle de propagation inter-troupeau dans le but d'étudier l'importance des mouvements d'animaux dans la diffusion de la PPCB. Un réseau de petits troupeaux est réalisé. Les mailles représentent les troupeaux entre lesquels des animaux sont confiés. Ce modèle permettra d'aborder différents points :

- le modèle inter-troupeau envisagé sous la forme de réseau est de réalisation et de manipulation assez lourd. D'autres modélisations de conception plus simple peuvent être utilisées pour représenter la dissémination de la maladie. La plus élémentaire consiste à considérer l'ensemble des animaux de la zone comme un seul grand troupeau à l'intérieur duquel les contacts sont ceux du modèle intra-troupeau. Aussi, cette partie s'intéresse à **comparer les résultats d'un modèle inter-troupeau en réseau et ceux d'un modèle considérant une hypothèse de mélange homogène** ;

- le modèle inter-troupeau est utilisé pour **étudier la sensibilité du modèle aux paramètres épidémiologiques** (différents degrés d'échange, durées et intensités de contagion du stade chronique) **et le comportement de la maladie dans différents scénarios d'interventions sanitaires** (emploi d'antibiotiques, réalisation de vaccinations, isolement des cliniques).

Ce travail a pour objectif global d'apporter une contribution à la modélisation de la diffusion de la PPCB dans une région donnée. Ce modèle pourrait servir dans des études de coûts/bénéfices et des choix de stratégies de lutte.

**PREMIERE PARTIE : PROPAGATION INTRA-
TROUPEAU DE LA PPCB**

1.1. Matériel et méthodes

Considérons une population de N animaux en l'absence de renouvellement. Une description classique de la propagation d'une maladie contagieuse consiste à séparer la population en différents compartiments : sain (S , *susceptible*), incubant (E , *exposed*), infecté (I , *infected*) et résistant (R , *removed*), le flux entre les compartiments étant fonction de différents taux de passage [21, 22]. L'évolution au cours du temps de la quantité d'animaux dans chaque état sanitaire peut alors être décrite par le système d'équations différentielles suivant :

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = -\beta(t)SI \\ \frac{dE}{dt} = \beta(t)SI - \nu E \\ \frac{dI}{dt} = \nu E - (\gamma + \mu)I \\ \frac{dR}{dt} = \gamma I \end{cases} \quad (1.1)$$

L'une des principales difficultés est d'estimer la dépendance du coefficient de transmission β par rapport au temps. Dans la plupart des approximations, β est considéré comme constant. Pour la PPCB, un animal infecté peut cheminer à travers différents états très différents. Il est vraisemblable que l'état clinique est plus contaminant que les autres états. Il paraît donc difficile de se satisfaire d'une telle approximation. L'objectif de cette partie est de proposer un modèle compartimental de propagation de la PPCB à l'intérieur d'un troupeau.

1.1.1. Modèles mathématiques

L'épidémiologie de la maladie permet d'identifier trois stades infectants : subclinique (I_s), clinique (I_{cl}) et chronique (I_{ch}). Ces stades ont, par hypothèse, des niveaux de contagion différents (Figure 1).

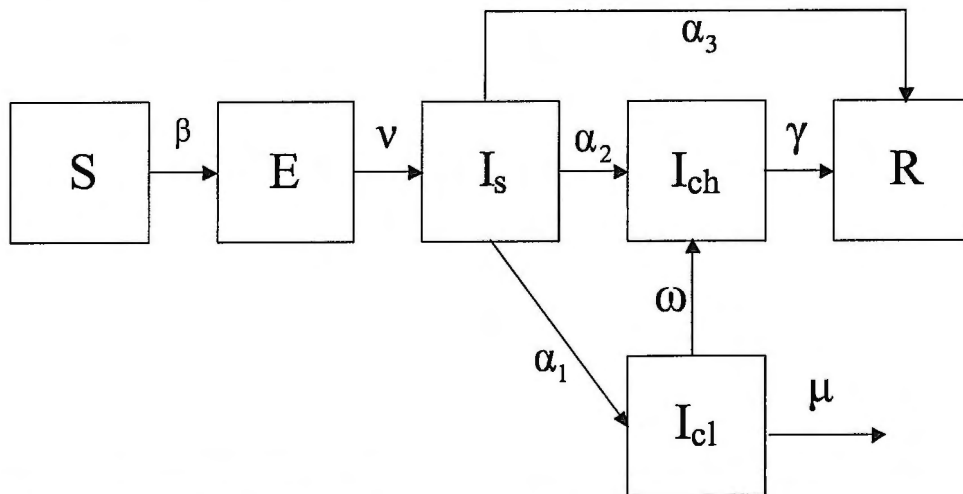


Figure 1 : Modèle compartimental de transmission intra-troupeau de la PPCB. S , E , I_s , I_{ch} , I_{cl} et R représentant le nombre d'animaux sains, latents, infectés subcliniques, infectés cliniques, infectés chroniques et résistants.

L'évolution au cours du temps du nombre d'animaux dans chaque compartiment peut être décrite par le système d'équations différentielles suivant :

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dS}{dt} = -\lambda(t)S = -(\beta_{I_{cl}} I_{cl} + \beta_{I_s} I_s + \beta_{I_{ch}} I_{ch})S \\ \frac{dE}{dt} = \lambda(t)S - \nu E \\ \frac{dI_s}{dt} = \nu E - (\alpha_1 + \alpha_2 + \alpha_3)I_s \\ \frac{dI_{cl}}{dt} = \alpha_1 I_s - (\omega + \mu)I_{cl} \\ \frac{dI_{ch}}{dt} = \alpha_2 I_s + \omega I_{cl} - \gamma I_{ch} \\ \frac{dR}{dt} = \alpha_3 I_s + \gamma I_{ch} \end{array} \right. \quad (1.2)$$

où $\lambda(t)$ est la force d'infection : la fraction des sains que les animaux infectés sont capables de contaminer par unité de temps, après être entré en contact avec elle.

Le système (1.2) ne présente pas de termes concernant le renouvellement⁷ du troupeau. Le nombre total d'animaux dans le troupeau (N) varie au cours du temps et est décrit à chaque instant t par :

$$N(t) = S(t) + E(t) + I_s(t) + I_{cl}(t) + I_{ch}(t) + R(t) \quad (1.3)$$

En pratique, il est difficile de distinguer les différents états sanitaires. L'état sérologique des animaux est une donnée plus facilement récoltable sur le terrain. C'est pourquoi il est intéressant de coupler au modèle SEIR décrit un modèle de séroconversion. Chez les animaux infectés, apparaissent des immunoglobulines de type M, puis de type G [23]. Notons A^- un animal nouvellement infecté mais pas encore porteur d'anticorps (animal qui rentre dans le compartiment E) et A^+ un animal porteur d'anticorps. La dynamique de séroconversion peut être décrite comme suit :

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dA^-}{dt} = \lambda(t)S(t) - \lambda(t - T_1)S(t - T_1) \\ \frac{dA^+}{dt} = \lambda(t - T_1)S(t - T_1) - \lambda(t - T_1 - T_2)S(t - T_1 - T_2) \end{array} \right. \quad (1.4)$$

où $\lambda(t) = 0$ pour $t \leq 0$, T_1 est le temps d'apparition des anticorps et T_2 leur temps de disparition en l'absence de nouvelles stimulations antigéniques. Ces équations peuvent s'appliquer aussi bien aux IgM qu'aux IgG avec des temps T_i appropriés. La séroconversion est clairement liée à la force d'infection et donc au coefficient de transmission.

1.1.2. Taux de reproduction de base

Le système d'équations différentielles décrivant la propagation intra-troupeau admet un ensemble de points d'équilibre triviaux, correspondant à l'absence de stades contagieux : (S ,

⁷ Le renouvellement est l'ensemble des actions, qui, en l'absence de maladie, aboutissent à la modification du nombre d'animaux du troupeau, comprenant leur départ (vente, abattage...) et leur arrivée (naissance, achat...).

$E, I_s, I_{cl}, I_{ch}, R) = (S^*, 0, 0, 0, 0, R^*)$. Dans l'hypothèse d'un troupeau naïf de la maladie, on peut se ramener au cas particulier : $(S, E, I_s, I_{cl}, I_{ch}, R) = (N_0, 0, 0, 0, 0, 0)$.

Le taux de reproduction de base est le nombre d'infectés secondaires obtenus à l'équilibre trivial dans une population de sains après introduction d'un animal infecté. Ainsi, si cette quantité est supérieure à 1, la maladie va s'étendre (un infecté génère plus d'un secondaire), si cette quantité est inférieure à 1, la maladie va s'éteindre. Les valeurs des différents paramètres entrant dans la définition du taux de reproduction de base prédisent complètement le comportement du modèle déterministe. Aussi, il est possible de tester l'influence de la modification de certains paramètres sur la propagation de la maladie dans le troupeau (diminution de la durée en phase clinique suite à un traitement antibiotique).

Le calcul du taux de reproduction de base, noté R_0 , est présenté en annexe 1, et s'exprime pour notre système de la manière suivante :

$$\left\{ \begin{array}{l} R_0 = \frac{\beta_{I_s} N_0}{\alpha_1 + \alpha_2 + \alpha_3} \\ + \frac{\alpha_1}{\alpha_1 + \alpha_2 + \alpha_3} \frac{\beta_{I_{cl}} N_0}{\mu + \omega} \\ + \frac{\alpha_1}{\alpha_1 + \alpha_2 + \alpha_3} \frac{\omega}{\mu + \omega} \frac{\beta_{I_{ch}} N_0}{\gamma} + \frac{\alpha_2}{\alpha_1 + \alpha_2 + \alpha_3} \frac{\omega}{\mu + \omega} \frac{\beta_{I_{ch}} N_0}{\gamma} \end{array} \right. \quad (1.5)$$

ou encore :

$$R_0 = R_{I_s} + R_{I_{cl}} + R_{I_{ch}} \quad (1.6)$$

où R_{I_s} est le nombre d'infectés générés par le stade I_s , $R_{I_{cl}}$ et $R_{I_{ch}}$ étant le nombre d'infectés secondaires générés, respectivement, par un clinique et chronique multiplié par la probabilité de devenir un clinique ou un chronique. R_0 est donc la moyenne du nombre d'infectés secondaires que va entraîner un infecté pendant toute la durée de sa contagion. Outre l'explication « biologique », on peut prouver que pour $R_0 > 1$, le point d'équilibre est instable, alors que pour $R_0 \leq 1$, le système est globalement asymptotiquement stable (Annexe 1).

1.1.3. Identifiabilité du modèle et paramètres de la littérature

Un essai vaccinal est une expérimentation, dans laquelle des animaux infectés expérimentalement sont mis en contact d'animaux vaccinés ou non vaccinés (contrôles). Dans le cas idéal, la dynamique de la maladie chez les témoins peut être suivi en relevant quotidiennement les variables suivantes : nombre d'animaux en phase clinique, morts et séropositifs. Les animaux n'ayant pas séroconverti, malgré le fort challenge infectieux, peuvent être considérés comme naturellement résistants. Les séropositifs peuvent être assimilés à l'ensemble des cliniques, chroniques et résistants. Quatre variables sont alors observables :

$$\left\{ \begin{array}{l} z_1(t) = I_{cl}(t) \\ z_2(t) = M(t) \\ z_3(t) = I_{ch}(t) + R(t) \end{array} \right. \quad (1.7)$$

et avec N_0 connu, $z_4(t) = S(t) + E(t) + I_s(t)$

L'observation de ces quatre variables ne permet pas d'identifier l'ensemble des paramètres

du modèle. En effet :

- $dz_2/dt = \mu I_{cl}$; permet de connaître μ et connaissant la proportion de cliniques morts de calculer ω ;
- $dz_1/dt = \alpha_1 I_s - (\mu + \omega) I_{cl}$ et $dz_3/dt = \alpha_2 I_s + \alpha_3 I_s$ ne renseignent pas sur α indissociable de I_s , même si on connaît les proportions des animaux passant de I_s vers les autres compartiments (grâce aux autopsies) ;
- supposons α et ν connus, on peut séparer au cours du temps les S, E et I_s (de dz_1/dt on retrouve $I_s(t)$ et de dI_s/dt on retrouve $E(t)$). En suivant $S(t)$ on peut identifier β_{I_s} , $\beta_{I_{cl}}$ mais pas $\beta_{I_{ch}}$, puisqu'on ne peut pas connaître $I_{ch}(t)$: $a(t) = -dS/(dt S(t)) = \beta_{I_s} I_s + \beta_{I_{cl}} I_{cl} + \beta_{I_{ch}} I_{ch}$;
- enfin la dérivée de $a(t)$ fait apparaître groupés γ et I_{ch} : $da/dt = \beta_{I_{cl}}(\alpha I_s - (\mu + \omega) I_{cl}) + \beta_{I_s}(\nu E - \alpha I_s) + \beta_{I_{ch}}(\alpha_2 I_s - \gamma I_{ch})$.

Une revue de la littérature permet d'apporter des renseignements sur la valeur supposée de certains paramètres. Poumarat *et al.* (1989) s'intéressent à la relation entre l'apparition des anticorps et la présence de mycoplasmes dans l'appareil respiratoire. Cette multiplication débute 13 jours (± 4.5) avant l'apparition de preuves sérologiques au test de fixation du complément. Si on considère que l'isolement de *MmmSC* correspond à des signes d'excrétion pré-symptomatique, on peut considérer que le temps de séjour dans le compartiment I_s est de 2 semaines, $\alpha_1 + \alpha_2 + \alpha_3$ étant égal à $1/14$ jours⁻¹. La durée d'incubation (stade E et I_s) n'est pas connue de façon précise, elle pourrait durer de 20 à 123 jours [1], essentiellement entre 20 et 40 jours. En fixant cette période à 4 semaines en moyenne, la durée de séjour dans le compartiment E est de 14 jours, ν étant égal à $1/14$ jours⁻¹.

Martel *et al.* (1985) proposent une durée de 20 à 25 jours pour le stade clinique (pour les animaux ayant survécu à cette phase), il sera considéré que $\mu + \omega = 1/21$ jours⁻¹. En regroupant différents essais vaccinaux de la littérature, on constate qu'en moyenne, la mortalité est de 20 %, que 20 % des infectés ne présentent ni signe clinique, ni lésion, que 50 % présentent des signes cliniques et 60 % des lésions de séquestres [24-26]. Ainsi α_1 , α_2 , α_3 , μ et ω peuvent être calculés de la manière suivante :

$$\begin{cases} \alpha_1 = (1/14) \times 0,5 = 0,035 \text{ par jour,} \\ \alpha_2 = (1/14) \times 0,3 = 0,021 \text{ par jour,} \\ \alpha_3 = (1/14) \times 0,2 = 0,014 \text{ par jour,} \\ \mu = (1/21) \times (2/5) = 0,019 \text{ par jour et} \\ \omega = (1/14) \times (3/5) = 0,029 \text{ par jour.} \end{cases} \quad (1.8)$$

Les valeurs de ces paramètres semblent assez proches de ce que l'on peut observer en conditions naturelles, en effet, Bygrave *et al.* (1968) estiment que le pourcentage d'animaux présentant des symptômes est inférieur à 50 et que la période d'incubation est comprise entre 31 et 45 jours.

Bien que la littérature puisse fournir la valeur de certains paramètres, la durée du stade chronique reste discutée, sachant que le pouvoir de contagion de ce stade n'a jamais pu être démontré. Il est possible de retrouver des *MmmSC* vivants dans des séquestres pulmonaires d'animaux infectés 27 mois auparavant [14]. L'ouverture de ces séquestres pourraient rendre l'animal de nouveau contagieux [1]. Par ce biais, ce stade est supposé assurer la persistance de la maladie, mais ne pas durer plus de quelques mois [8].

1.1.4. Modélisation et détermination des coefficients de transmission

Sans la valeur de γ , un des paramètres clés, le coefficient de transmission β , ne peut pas être déterminé. Une modélisation du coefficient de transmission permet, néanmoins, de déterminer sa valeur à partir de données provenant d'un essai vaccinal de la littérature [24].

Le coefficient de transmission correspond à la probabilité par unité de temps qu'un animal infectieux ait un contact et transmette l'infection à un animal sain. Il combine à la fois la notion de contact et celle de transmission. Sous l'hypothèse de mélange homogène, le coefficient de transmission β_i d'un animal dans l'un des trois stades infectieux peut être factorisé $\beta_i = a_i \sigma_i b_i$, où a_i est le reflet du degré de multiplication de *MmmSC* dans l'appareil respiratoire, σ_i le taux de contact entre un infecté et un sain et b_i la probabilité de transmission dans un contact établi.

Comme la PPCB peut être transmise de façon indirecte lors de la toux et de façon directe lors d'un contact étroit, la fonction de contact d'un animal en phase clinique comprend deux contributions : $\sigma_{I_{cl}} = \sigma_a + \sigma_d$, (où σ_a est la contribution de l'aérosol et σ_d celle du contact direct) alors que celle des subcliniques et chroniques ne contient que σ_d . De ce fait, $\beta_{I_s} = a_{I_s} \sigma_d b_{I_s}$, $\beta_{I_{cl}} = a_{I_{cl}} (\sigma_a + \sigma_d) b_{I_{cl}}$ et $\beta_{I_{ch}} = a_{I_{ch}} \sigma_d b_{I_{ch}}$. Un animal infecté peut passer par les trois stades, son coefficient de transmission évoluant entre les 3 formes. Il paraît logique que les différents β ne soient pas indépendants. Si on pose $\beta_{I_{cl}} = \beta_0$, et en supposant que les probabilités de transmission de *MmmSc* sont les mêmes pour tous les stades infectieux (i.e., $b_{I_s} = b_{I_{cl}} = b_{I_{ch}}$), les β_i peuvent être réécrits sous la forme :

$$\begin{cases} \beta_{I_s} = \frac{a_{I_s}}{a_{I_{cl}}} \frac{\sigma_d}{\sigma_d + \sigma_a} \beta_0 = \frac{1}{5} \frac{\sigma_0}{N} \beta_0 \\ \beta_{I_{cl}} = a_{I_{cl}} (\sigma_d + \sigma_a) b_{I_{cl}} = \beta_0 \\ \beta_{I_{ch}} = \frac{a_{I_{ch}}}{a_{I_{cl}}} \frac{\sigma_d}{\sigma_d + \sigma_a} \beta_0 = \frac{3}{8} \frac{\sigma_0}{N} \beta_0 \end{cases} \quad (1.9)$$

Les rapports $a_{I_s}/a_{I_{cl}} = 1/5$ et $a_{I_{ch}}/a_{I_{cl}} = 3/8$ ont été estimés à partir du titre moyen de *MmmSC* dans l'appareil respiratoire d'un animal au cours d'études de reproduction expérimentales de la maladie. Ces rapports dépendent de la réceptivité des animaux à une souche donnée de *MmmSC*. Nous supposons que la transmission liée à l'aérosol est dépendante de la densité (i.e., σ_a est constant), la force d'infection due à l'aérosol est donc proportionnelle à $\sigma_a I_{cl}$. Nous supposons que la transmission liée au contact direct est dépendante de la fréquence (i.e., $\sigma_d \propto 1/N$), la force d'infection est donc fonction de la fraction des infectés, $\sigma_d I \propto I/N$. La seconde partie de l'égalité (1.9) est obtenue en posant $\sigma_d/\sigma_a = \sigma_0/N$ et tel que, $\sigma_0/N \ll 1$. Avec ces définitions, $\beta_{I_{cl}}$ est indépendant de N et β_{I_s} et $\beta_{I_{ch}}$ décroissent avec l'augmentation de N .

La méthode de détermination des coefficients de transmission et ses résultats ont été développés et discutés dans l'article soumis à *Epidemiology and Infection* (Annexe 2).

1.1.5. Simulations numériques

Le programme, permettant de simuler la dynamique de la PPCB dans le troupeau, est écrit en langage Fortran et compilé avec Absoft Pro Fortran 8.0®. Il réalise des simulations

stochastiques⁸ suivant un processus de *birth-and-death* où chaque événement possible (infection, séroconversion, mort...) intervient au hasard avec des probabilités définies par les paramètres des équations différentielles. Dès qu'un animal passe de S vers E, il entre au même temps dans le compartiment A⁻, où son temps T_1 est tiré au hasard suivant une loi de type gaussien (de moyenne et d'écart-type choisis) et son temps T_2 fixé. Une moyenne des différentes trajectoires est ensuite réalisée pour le nombre voulu de simulations.

Le programme permet d'obtenir au cours du temps la quantité d'animaux dans chacun des états sanitaires. Lorsqu'on introduit un stade infectieux dans un troupeau de sains, la maladie peut s'étendre ou s'éteindre suivant les simulations stochastiques. En suivant pour chaque trajectoire la valeur du nombre d'incubants $E(t)$, on peut déterminer si la maladie démarre ($E(t)$ non nul) ou non ($E(t)$ nul). En moyennant sur le nombre de trajectoires réalisées on aboutit à une probabilité d'apparition de la maladie suite à l'introduction d'un stade infecté.

Les valeurs des paramètres utilisés dans les simulations de ce chapitre sont présentées dans le tableau I, et proviennent des études présentées précédemment.

Définitions	Symbole	Valeur	Unité	Références
Coefficient de transmission	β_0	0,45	/jour et /animal	[27]
Facteur d'échelle	σ_0	0,91	1/jour	[27]
Taux d'incubation	ν	0,071	1/jour	[13]
Taux de transition				
De subclinique à clinique	α_1	0,035	1/jour	[11, 14, 24-26]
De subclinique à chronique	α_2	0,021	1/jour	
De subclinique à résistant	α_3	0,014	1/jour	
De clinique vers chronique	ω	0,029	1/jour	
Taux de létalité	μ	0,019	1/jour	
Taux de guérison	γ	-		-
Temps d'apparition des anticorps	T_1	20 ± 4	Jours	[13]
Temps de disparition des anticorps	T_2	70	Jours	[23]

Tableau I : Valeurs numériques générales des paramètres du modèle.

1.1.6. Etude de la distribution des temps de séjour

L'utilisation de distributions exponentielles pour décrire les temps de séjour dans les différents compartiments a pour conséquence que la majorité des temps de séjour sont faibles. Les temps de séjour, comme les durées d'incubation, sont en général plutôt considérés comme étant de type gaussien. Cette partie a pour objectif d'étudier l'influence de la distribution des temps de séjour dans les différents états sanitaires sur la dynamique et la persistance de la maladie, ou encore sur le nombre de cas cliniques et d'animaux morts.

Le modèle construit est de type individu centré et garde les mêmes schéma et compartiments que le modèle précédent. Les temps de séjour dans chacun des compartiments peuvent être différents pour chaque animal. La description de la dynamique de la maladie est réalisée par le système suivant :

⁸ Les faibles effectifs des troupeaux de la zone incitent à utiliser des processus stochastiques de manière à envisager des trajectoires différentes pour chacun des troupeaux.

$$\begin{cases}
\frac{dS}{dt} = -(\beta_{I_{cl}} I_{cl}(t) + \beta_{I_s} I_s(t) + \beta_{I_{ch}} I_{ch}(t))S(t) = F(t) \\
\frac{dE}{dt} = F(t) - F(t - T_E) \\
\frac{dI_s}{dt} = F(t - T_E) - F(t - T_E - T_{I_s}) \\
\frac{dI_{cl}}{dt} = \alpha_1 T_{I_s} \left[F(t - T_E - T_{I_s}) - e^{-\mu' T_{I_{cl}}} F(t - T_E - T_{I_s} - T_{I_{cl}}) \right] - \mu' I_{cl}(t) \\
\frac{dI_{ch}}{dt} = \alpha_1 T_{I_s} e^{-\mu' T_{I_{cl}}} \left[F(t - T_E - T_{I_s} - T_{I_{cl}}) - F(t - T_E - T_{I_s} - T_{I_{cl}} - T_{I_{ch}}) \right] \\
\quad + \alpha_2 T_{I_s} \left[F(t - T_E - T_{I_s}) - F(t - T_E - T_{I_s} - T_{I_{ch}}) \right] \\
\frac{dR}{dt} = \alpha_1 T_{I_s} e^{-\mu' T_{I_{cl}}} F(t - T_E - T_{I_s} - T_{I_{cl}} - T_{I_{ch}}) \\
\quad + \alpha_2 T_{I_s} F(t - T_E - T_{I_s} - T_{I_{ch}}) \\
\quad + \alpha_3 T_{I_s} F(t - T_E - T_{I_s})
\end{cases} \quad (1.10)$$

avec $T_E = 1 / v$, $T_{I_s} = 1 / (\alpha_1 + \alpha_2 + \alpha_3)$, $T_{I_{cl}} = 1 / \omega'$ et $T_{I_{ch}} = 1 / \gamma$, les différents temps de séjour dans chaque compartiment, E , I_s , I_{cl} et I_{ch} . Les paramètres sont les mêmes que ceux précédemment décrits, à l'exception de μ' et ω' , où $\mu' = -[\ln(T\omega)]/T$ et $\omega' = 1/T$ avec T la durée moyenne du stade clinique.

Le nombre d'animaux dans le troupeau N suit l'évolution suivante au cours du temps :

$$\frac{dN}{dt} = -\mu' I_{cl}(t) \quad (1.11)$$

Le programme de simulation est aussi réalisé en langage Fortran. La décroissance de la quantité d'animaux dans le compartiment sain suit le même processus que celui du modèle sans délai. Pour chaque animal entrant dans chacun des compartiments un temps de séjour lui est tiré au hasard suivant une distribution de type gaussien (de moyenne et d'écart-type donnés).

Le modèle avec délai est comparé à celui sans délai en terme de durée de persistance de la maladie, de nombre de morts et du nombre de cas cliniques cumulés. Les paramètres utilisés dans cette comparaison sont ceux du tableau I avec $\beta_0 = 0,01$ par animal par jour⁹, $\sigma_0 = 0,91$ et $\gamma = 0,00833$ par jour, $\mu' = 0,024$ par jour et $\omega' = 0,048$ par jour. Les écart-types de la loi gaussienne sont choisis égaux à 1/5 du temps moyen.

Les deux modèles sont ensuite comparés à des données expérimentales provenant d'un essai vaccinal au cours duquel on suit, au cours du temps, les quatre variables suivantes : $S(t) + E(t) + I_s(t)$, $I_{cl}(t)$, $I_{ch}(t) + R(t)$ et $M(t)$ [29]. 41 animaux contrôles sont mis en contact avec 5 animaux infectés expérimentalement. La description du nombre de morts, de l'incidence clinique et de la période d'incubation permet d'ajuster les paramètres (Tableau II).

⁹ Résultats préliminaires de la détermination de la valeur de β_0 en conditions naturelles, estimée à partir de 15 troupeaux éthiopiens atteint de PPCB [28].

Définitions	Symbole	Valeur	Unités	Références
Coefficient de transmission clinique	β_0	0,45	par animal par jour	[27]
Rapport des β_i	σ_0	0,91	-	[27]
Taux d'incubation	ν	0,036	par jour	[29]
Taux de transition				
De subclinique à clinique	α_1	0,057	par jour	[13, 29]
De subclinique à chronique	α_2	0,008	par jour	[13, 29]
De subclinique à résistant	α_3	0,006	par jour	[13, 29]
De clinique vers chronique	ω	0,032	par jour	[11, 29]
De clinique vers chronique	ω'	0,048	par jour	[11, 29]
Taux de létalité	μ	0,016	par jour	[11, 29]
Taux de létalité	μ'	0,019	par jour	[11, 29]
Taux de guérison	γ	0,0083	par jour	-

Tableau II : Valeurs numériques des paramètres des modèles avec et dans délai.

1.2. Résultats

1.2.1. Dynamique de la maladie

La figure 2 montre la différence de comportement de la maladie selon la valeur du R_0 .

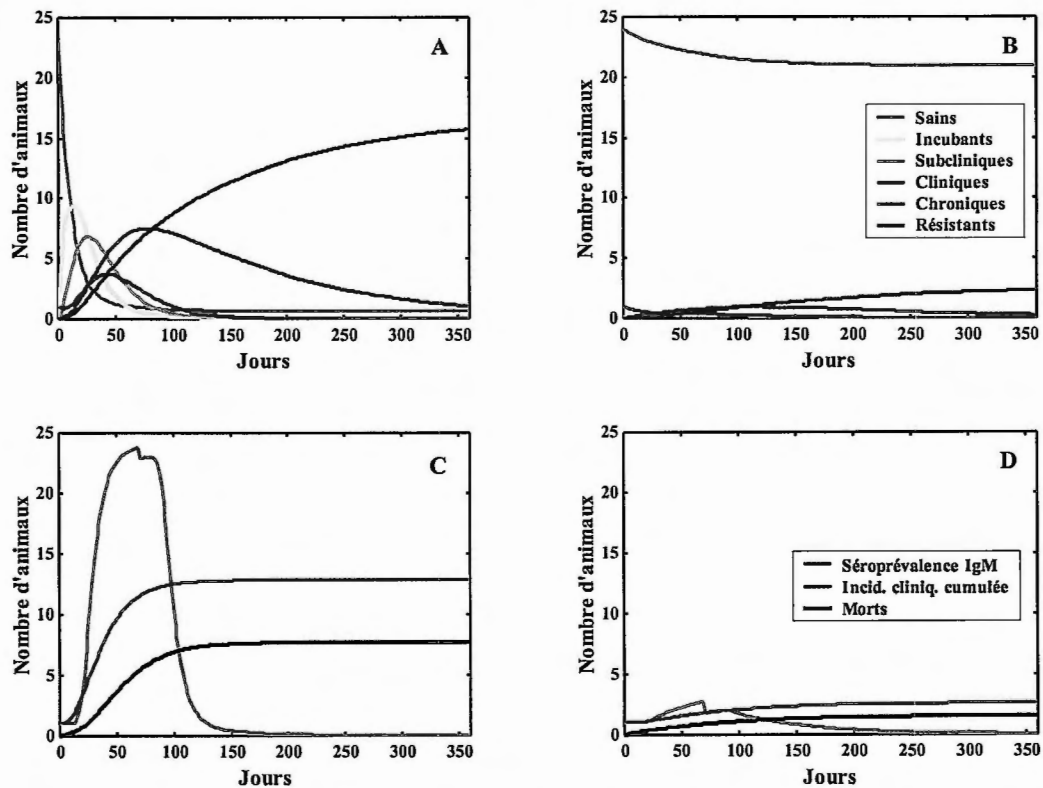


Figure 2 : Dynamique de la maladie dans un troupeau de 25 animaux, dont un est au stade clinique. β_0 est fixé à 0,1 (A et C, $R_0 = 27$) et 0,003 par animal par jour (B et D, $R_0 = 0,8$), γ est fixé à 1/120 jours : moyenne de 1000 simulations.

1.2.2. Influence de la durée du stade chronique

Le programme offre la possibilité de suivre l'influence de la durée du stade chronique sur la probabilité d'expansion de la maladie suite à l'introduction d'un animal en phase chronique (Figure 3 A). A titre indicatif, le nombre d'infectés secondaires que va engendrer le chronique introduit est représenté. Ce nombre est calculé en utilisant la formule : $(\beta_{Ich} N_0) / \gamma$, c'est-à-dire $(3 \beta_0 \sigma_0) / (8 \gamma)$. Le nombre d'infectés secondaires (lié au chronique) et la probabilité d'introduction de la maladie augmentent d'autant plus vite que la durée du stade chronique est longue.

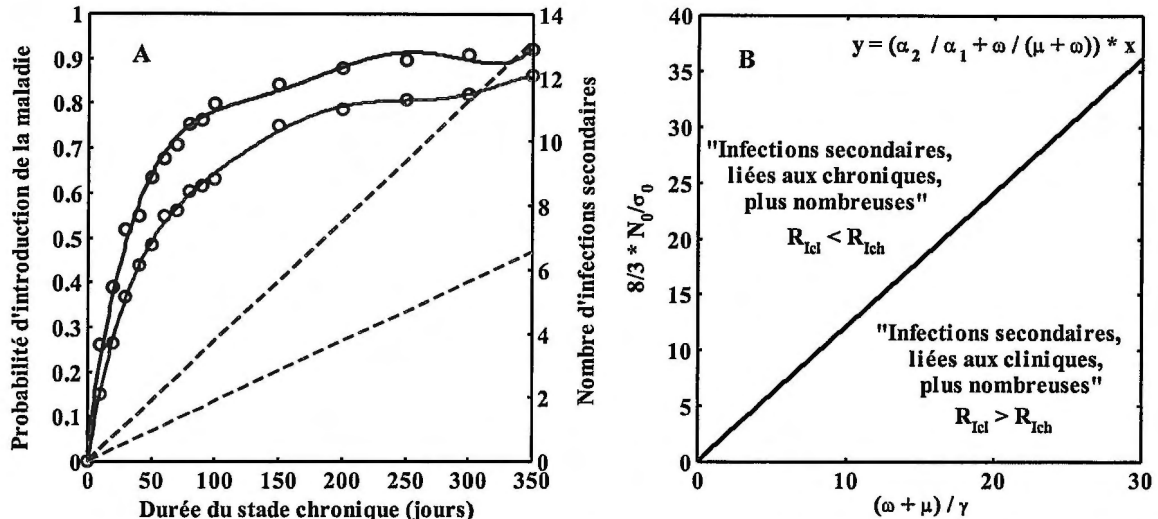


Figure 3 : A : Probabilité d'extension de la maladie (symboles) et nombre d'infections secondaires (traits pointillés) en fonction de la durée du stade chronique ($1/\gamma$) pour $\sigma_0 = 0,5$ (en vert) et $\sigma_0 = 1$ (en rouge). $N_0 = 25$ et $\beta_0 = 0.1$ animal par jour. La probabilité est calculée pour 1000 simulations de 700 jours. B : Rapport R_{Icl}/R_{Ich} en fonction du rapport de la durée et de l'intensité de la contagion des deux stades. La droite représente un rapport égal à l'unité.

L'expression (1.6) de R_0 permet de séparer la part attribuable à chaque stade infectieux. Un infecté va générer en moyenne R_{Is} , R_{Icl} et R_{Ich} cas secondaires, selon qu'il est au stade subclinique, clinique et chronique. Le rapport R_{Icl}/R_{Ich} peut s'exprimer en fonction du rapport de la durée et de l'intensité de la contagion des deux stades (Figure 3 B). Il est alors possible en fonction de l'espace des paramètres de définir dans quels conditions les infectés chroniques vont entraîner plus ou moins de cas secondaires que les cliniques.

1.2.3. Comparaison théorique des 2 modèles

La dynamique de la maladie est représentée pour les 6 classes du modèle (Figure 4).

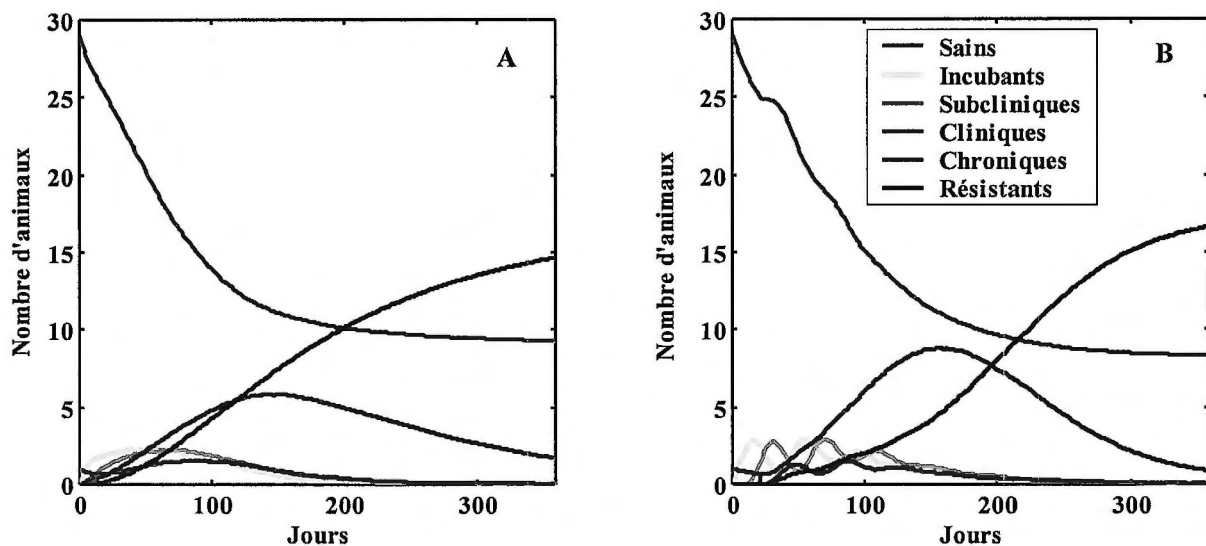


Figure 4 : Dynamique de la PPCB dans un troupeau de 30 animaux, dont un en phase clinique avec un modèle sans (A) et avec délai (B) : moyenne de 1000 simulations.

Les modèles sont comparés (Figure 5) en terme de mortalité, d'incidence clinique cumulée en pourcentages et de durée de persistance, en jours, de la maladie (temps pour lequel la quantité d'animaux à l'intérieur d'un des stades infectants est non nulle).

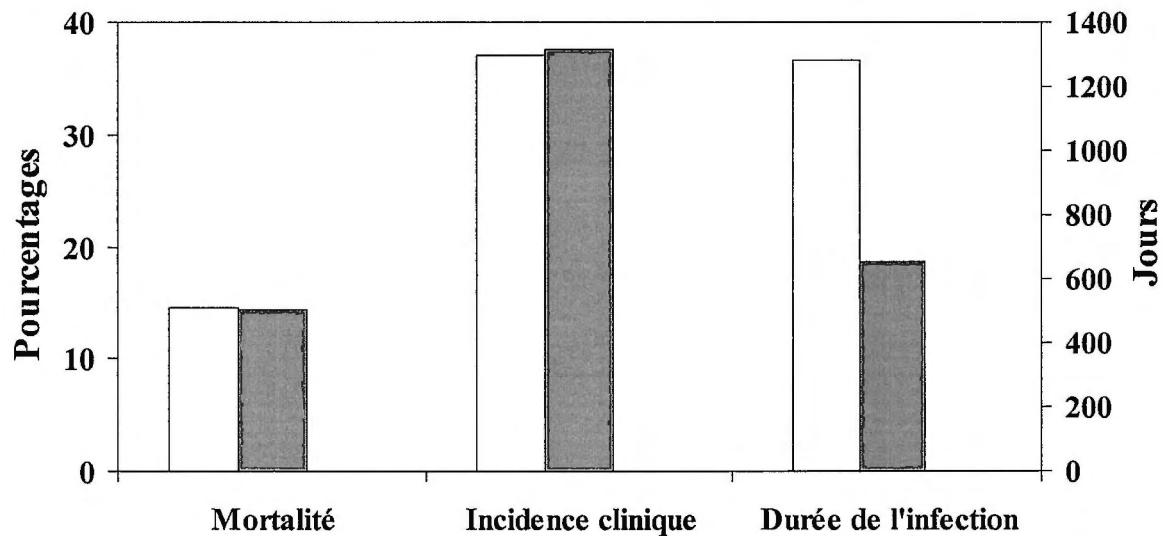


Figure 5 : Mortalité et incidence clinique cumulée (pourcentages) et durée de l'infection (jours) pour des modèles sans (histogramme blanc) et avec délai (histogramme gris). Résultats moyens de 1000 simulations de 730 jours avec des conditions initiales identiques.

1.2.4. Applications à un essai vaccinal

Les aptitudes des deux modèles à reproduire les données expérimentales sont comparées à la figure 6.

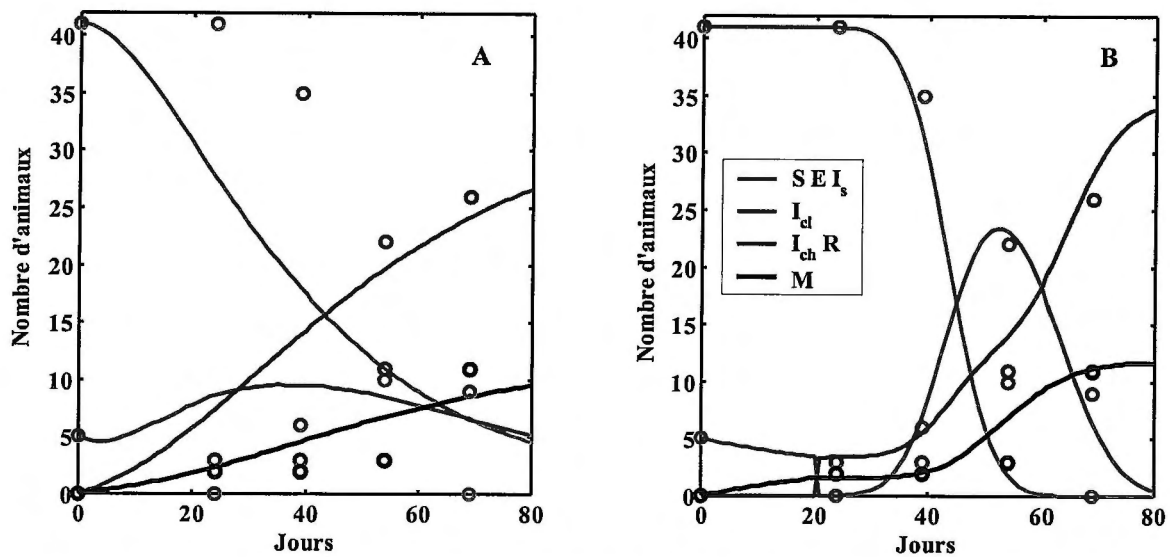


Figure 6 : Données simulées (trait plein) pour les modèles sans (A) et avec délai (B) et données expérimentales (symboles) pour un essai vaccinal [29]. Moyennes de 2000 simulations de 100 jours.

1.3. Discussion

La valeur du R_0 détermine le comportement de la maladie à l'intérieur du troupeau (figure 2). Pour un R_0 supérieur à 1, la maladie s'étend dans le troupeau, la majorité des animaux sains sont infectés et deviennent séropositifs, contrairement au cas où R_0 est inférieur à 1. Néanmoins il faut garder à l'esprit que cette règle est réellement toujours valable que dans le cas déterministe. En effet, dans une simulation stochastique, la maladie peut s'étendre alors que le R_0 est inférieur à 1 (et inversement). En moyenne on retrouve le comportement déterministe.

La probabilité de dissémination de la maladie suite à l'introduction d'un animal chronique dépend à la fois de son pouvoir et de sa durée de contagion (Figure 3 A). Le stade chronique asymptomatique peut être responsable de l'introduction de la maladie dans un troupeau sain. Grâce à la probabilité d'introduction il est possible, par exemple, d'estimer le taux de vaccination nécessaire pour diminuer de façon significative la probabilité d'introduction de la maladie dans un troupeau.

Le rapport du nombre d'infections secondaires attribuables au stade chronique et de celui attribuable au stade clinique (Figure 3 B) est fonction des quantités α_2/α_1 (rapport de la quantité d'animaux passant de I_s vers I_{cl} et de la quantité d'animaux passant de I_s vers I_{ch}) et $\omega/(\omega+\mu)$: proportion d'animaux survivant au stade clinique. Si la phase clinique dure 3 semaines, une durée de phase chronique 30 fois supérieure durerait presque 2 ans, ce qui est peu probable. Avec les paramètres définis précédemment, pour un rapport des pouvoirs de contagion clinique et chronique supérieur à 35, le stade clinique entraînera toujours plus de cas secondaires que le stade chronique. Le fonctionnement du modèle, montre l'importance des différents paramètres, notamment des rapports des coefficients de transmission et de la durée du stade chronique. La nécessité d'expérimentations sur ce thème devient évidente.

Grâce à la modélisation des coefficients de transmission, réalisée sous l'hypothèse que les trois stades I_i sont contagieux, il est possible de déterminer leurs valeurs à partir d'un essai vaccinal. Les valeurs assez élevées ($\beta_0 = 0,45$ par animal et par jour : $R_0 = 27$, avec $N = 28$) sont liées aux conditions expérimentales : haut degré de confinement, fort challenge

infectieux et souche hypervirulente. Pour comparaison, le coefficient de transmission de la tuberculose (autre maladie respiratoire chronique) a été trouvé, en conditions naturelles, de l'ordre de 10^{-5} par animal et par jour pour un troupeau de quelques centaines de têtes [30, 31]. La méthode utilisée pour la détermination des coefficients de transmission en conditions expérimentales doit être reprise sur des données sérologiques de terrain pour déterminer les valeurs des coefficients de transmission en conditions naturelles.

Dans nos simulations, la dynamique de propagation de la maladie est indépendante de la durée du stade chronique, tant que celle-ci est supérieure à 30 jours (résultats non reportés ici). Sous les hypothèses de dynamique décrites précédemment, la présence d'un stade chronique infectieux est indispensable pour représenter correctement les données expérimentales. Dans le cas contraire, les valeurs de β_0 nécessaires pour aboutir à la séroconversion de tous les animaux, sont trop fortes pour reproduire correctement les données expérimentales.

Ces résultats n'apportent que peu d'information concernant le problème du niveau et de la durée de contagion du stade chronique. En effet, il est possible de reproduire correctement les résultats de l'essai vaccinal avec des modèles n'incorporant pas de classe chronique. C'est le cas pour des modèles utilisant certaines distributions de durée d'incubation (Lesnoff, M., Commun. Pers.). Des dynamiques de la maladie différentes peuvent donner les mêmes dynamiques de séroconversion. Il est donc nécessaire de disposer d'autres données expérimentales pour confronter ces différents modèles et choisir les plus appropriés.

De même, la dissémination de la PPCB peut se faire grâce à des modèles avec ou sans délai. Les deux modèles entraînent des dynamiques de la maladie différentes à l'intérieur du troupeau. Pour des valeurs faibles du coefficient de transmission, des oscillations apparaissent pour le modèle avec délai dans le nombre d'animaux présents dans les compartiments E, I_s et I_{cl} (Figure 4). L'analyse mathématique de ce comportement n'a pas encore pu être réalisée. Malgré ces différences, à la fin des simulations, les deux modèles atteignent le même état d'équilibre, avec des nombres de morts et d'animaux en phase clinique équivalents. Ces deux quantités sont importantes à connaître puisque ce sont les conséquences visibles de la PPCB et les plus pénalisantes pour l'éleveur. Les études coûts/bénéfices attachent donc beaucoup d'importance à ces quantités.

La principale différence apparaît dans la durée pendant laquelle un stade infectant est présent dans le troupeau. Cette durée varie de 653 à 1283 jours. Pour des coefficients de transmission plus forts ($\beta_0 = 0,45$), elle passe à 275 jours pour le modèle avec délai, alors qu'elle reste la même pour l'autre modèle. Cette différence prend de l'importance dans le cas de la mise en réseau des troupeaux. Certains troupeaux peuvent rester infectants des durées particulièrement longues par rapport à ce que l'on observe réellement.

Pour certains essais vaccinaux, le modèle avec délai semble plus adapté pour reproduire les données expérimentales de dynamique de la maladie. Même si les deux modèles donnent les mêmes résultats en terme de morts, d'incidence clinique et chronique cumulée, le modèle avec délai permet de simuler le pic d'animaux en phase clinique observé vers 50 jours et la période de 40 jours pendant laquelle les 41 animaux contrôles restent en apparence sains. Ainsi il apparaît que le modèle avec délai est plus adapté aux processus épidémiologiques et doit être utilisé pour simuler la dynamique intra-troupeau de la maladie dans le modèle de propagation inter-troupeau de la PPCB.

**DEUXIEME PARTIE : PROPAGATION INTER-
TROUPEAU DE LA PPCB**

2.1. Matériel et méthodes

La population de la zone d'étude est une population structurée en *della*, à l'intérieur desquelles le contact entre les animaux est important. Les échanges d'animaux entre les éleveurs (les confiages) sont particulièrement nombreux. Ces mouvements de bétail sont considérés comme les principaux responsables de la dissémination de la maladie. Pour réaliser un modèle permettant de tester différentes stratégies de lutte, il paraît utile de prendre en compte cette structure. Aussi, l'un des objectifs de cette partie est d'exposer le fonctionnement du modèle en réseau et d'évaluer la pertinence d'un modèle complexe en réseau par rapport à un modèle de conception plus simple (c'est-à-dire sous l'hypothèse d'un mélange homogène de tous les animaux de la zone sans subdivision en troupeaux). Le second objectif est de tester l'influence des paramètres du modèle sur la dissémination de la maladie et de montrer comment le modèle peut être utilisé pour tester différentes stratégies de lutte.

2.1.1. Caractérisation du réseau

Les données utilisées proviennent d'une enquête transversale, réalisée dans le district de Boji (ouest des hauts plateaux éthiopiens) par les équipes du CIRAD-EMVT. Elles comportent un recensement des troupeaux de la zone¹⁰ et un relevé des échanges d'animaux entre les éleveurs sur les 12 mois précédant l'enquête. Ainsi les données disponibles comprennent 6239 *della* géoréférencées et 6912 échanges, constitués de l'identification des *della* d'origine et de destination, et du nombre d'animaux échangés.

Parmi ces 6239 *della*, 3335 présentent des mouvements d'animaux (qui peuvent être de type receveur ou expéditeur). Les distributions par *della* des nombres d'animaux présents, de connexions et d'animaux échangés sont alors construites. Cette caractérisation du réseau permet de comprendre le fonctionnement des échanges dans la zone d'étude et de servir de choix des conditions initiales et des paramètres utilisés dans les simulations.

2.1.2. Modèle mathématique de propagation inter-troupeau

Considérons un troupeau "i", la dynamique intra-troupeau utilisée est celle décrite par le système d'équation (1.2). A ce système d'équations différentielles, sont rajoutés des termes d'échange. La quantité d'animaux dans chaque stade sanitaire peut être décrite, au cours du temps, par le système suivant :

¹⁰ Un troupeau correspond aux animaux d'une *della*.

$$\begin{cases}
\frac{dS^i}{dt} = -\lambda^i S^i - \sum_{j=1}^M \omega_{ji} S^i + \sum_{j=1}^M \omega_{ij} S^j \\
\frac{dE^i}{dt} = \lambda^i S^i - \nu E^i - \sum_{j=1}^M \omega_{ji} E^i + \sum_{j=1}^M \omega_{ij} E^j \\
\frac{dI_s^i}{dt} = \nu E^i - (\alpha_1 + \alpha_2 + \alpha_3) I_s^i - \sum_{j=1}^M \omega_{ji} I_s^i + \sum_{j=1}^M \omega_{ij} I_s^j \\
\frac{dI_{cl}^i}{dt} = \alpha_1 I_s^i - (\omega + \mu) I_{cl}^i \\
\frac{dI_{ch}^i}{dt} = \alpha_2 I_s^i + \omega I_{cl}^i - \gamma I_{ch}^i - \sum_{j=1}^M \omega_{ji} I_{ch}^i + \sum_{j=1}^M \omega_{ij} I_{ch}^j \\
\frac{dR^i}{dt} = \alpha_3 I_s^i + \gamma I_{ch}^i - \sum_{j=1}^M \omega_{ji} R^i + \sum_{j=1}^M \omega_{ij} R^j
\end{cases} \quad (2.1)$$

où M est le nombre de troupeaux dans le réseau considéré. Par hypothèse, les animaux de la classe I_{cl} ne sont pas échangés puisqu'ils manifestent des signes visibles. L'évolution au cours du temps du nombre d'animaux dans un troupeau est obtenue en effectuant la somme des équations différentielles du système (2.1) :

$$\frac{dN^i}{dt} = -\mu I_{cl}^i - \sum_{j=1}^M \omega_{ji} (N^i - I_{cl}^i) + \sum_{j=1}^M \omega_{ij} (N^j - I_{cl}^j) \quad (2.2)$$

2.1.3. Simulations numériques

Le temps restant pour ce travail ne nous permettait pas d'écrire un programme réalisant de façon stochastique des simulations mêlant confiage et dynamique avec délai de la maladie. Le programme utilisé est donc écrit de manière déterministe avec la version 5.3 de Matlab®. Pour chacun des troupeaux du réseau la dynamique intra-troupeau se déroule sur un pas de temps de 1 jour. A l'issue de cette première boucle, le confiage est réalisé entre les troupeaux (de nouveau pour un pas de temps de 1 jour, mais le temps n'est pas incrémenté). Les résultats du confiage donnent les conditions initiales dans chaque troupeau pour un nouveau jour de propagation intra-troupeau de la maladie. Les équations différentielles de confiage et de dynamique intra-troupeau sont résolues par une méthode de Runge-Kutta d'ordre 2 avec un pas de temps variable (algorithme Matlab® ode23).

La matrice d'échanges (notée $[E]$ et de taille $M \times M$) est construite à partir des échanges réels effectués entre troupeaux. Ces échanges résultants de prêts, toutes les connexions sont considérées comme bi-directionnelles. Aucun animal ne peut sortir du réseau par action de confiage. Ainsi, pour un troupeau "i", seuls les départs d'animaux sont fixés, les arrivées résultant de la somme des animaux partis des autres troupeaux. Les ω_{ij} sont fixés, tels que $\omega_{ij} = \omega_0 \cdot x_{ij}$, où ω_0 est le taux de confiage moyen du réseau et x_{ij} est une fraction, définie par $n_i/4$, où n_i est le nombre d'animaux échangés pour le troupeau "i", tiré au hasard selon la distribution observée du nombre d'animaux échangés par *della*¹¹ sur une année et 4 la moyenne de cette distribution. Un réseau de 30 troupeaux interconnectés est identifié parmi les *della* de la zone d'étude. Ce réseau est utilisé pour les simulations présentées par la suite.

¹¹ L'opération est répétée jusqu'à obtenir un nombre non nul.

La taille de chaque troupeau est tirée au hasard selon la distribution obtenue lors de la caractérisation du réseau. Les paramètres utilisés lors des simulations proviennent d'estimations réalisées à partir des données d'un suivi de 15 troupeaux de la zone d'étude atteints de PPCB [28]. Ces paramètres sont présentés au tableau III.

Définitions	Symbole	Valeur	Unités	Références
Coefficient de transmission clinique	β_0	0,1	par animal par jour	-
Rapport des β_i	σ_0	0,91	-	[27]
Taux d'incubation	ν	0,071	par jour	[1, 13]
Taux de transition				
De subclinique à clinique	α_1	0,028	par jour	[13, 28]
De subclinique à chronique	α_2	0,026	par jour	[13, 28]
De subclinique à résistant	α_3	0,017	par jour	[13, 28]
De clinique vers chronique	ω	0,031	par jour	[28]
Taux de létalité	μ	0,005	par jour	[28]
Taux de guérison	γ	0,0083	par jour	-

Tableau III : Valeurs numériques des paramètres du modèle dans la zone d'étude.

2.1.4. Représentation spatiale

A chaque temps et pour chaque troupeau, le nombre d'animaux par stade sanitaire est connu et la fréquence de présence du stade j (notée $f_j^i(t)$) est calculée, telle que pour le stade clinique :

$$f_{cl}^i(t) = I_{cl}^i(t) / N^i(t) \quad (2.3)$$

où $N^i(t)$ est le nombre d'animaux dans le troupeau " i " à l'instant t . Ces fréquences sont utilisées pour représenter spatialement la propagation de la maladie dans le réseau. Les cartes sont réalisées avec la version 6.5 de MapInfo®. Trois fréquences sont calculées f_{cl}^i , f_{ch}^i et f_{el}^i , correspondant respectivement, aux fréquences cliniques, chroniques et incubantes. Les fréquences f_j^i sont considérées comme nulles si elles sont inférieures au seuil de 1 % pour une taille moyenne de troupeau de 8 animaux.

2.1.5. Comportement du modèle en réseau

Par souci de simplicité, il semble nécessaire de comprendre dans quelles conditions les résultats d'un modèle en réseau s'écartent de ceux d'un modèle de conception plus simple, où l'on considère une hypothèse de mélange homogène. Tous les animaux de la zone ont le même taux de contact que celui défini pour le modèle intra-troupeau.

L'introduction de la PPCB dans un réseau de 30 troupeaux est simulée par le modèle en réseau, en utilisant les paramètres du tableau III et en variant ω_0 . Pour se ramener à une trajectoire et un troupeau moyens, les résultats correspondent à la moyenne de 30 simulations, la maladie étant introduite¹² dans un troupeau différent pour chaque simulation. A chaque pas de temps, la fraction d'animaux dans chaque stade épidémiologique est calculée. Ces résultats sont comparés aux résultats donnés par le modèle intra-troupeau défini dans la section 1.1.1. pour 1000 simulations de 800 jours, où $(N_t(0)-1)$ animaux susceptibles¹³ sont mis en contact

¹² Un animal clinique est mis au contact de $(N - 1)$ sains, où N est nombre d'animaux dans le troupeau atteint.

¹³ $N_t(0)$ est le nombre d'animaux total du réseau utilisé pour la comparaison au temps $t = 0$.

d'un animal en phase clinique. Les trajectoires sont obtenues en ajustant β_0 pour obtenir des courbes d'évolution des animaux en phase clinique similaires.

Le comportement intrinsèque du modèle est par la suite étudié en reprenant les simulations obtenues pour les différentes valeurs de ω_0 . Pour chaque simulation, les résultats sont ramenés à un troupeau moyen. Un risque de contamination est défini en s'intéressant à l'évolution du nombre d'animaux en phase non infectieuse (sains et résistants), correspondant à la probabilité instantanée pour un animal, initialement sain, d'être infecté mais pas encore résistant :

$$\text{Risque} = \left(1 - \frac{S(t)}{S(0)}\right) \left(1 - \frac{R(t)}{N(t)}\right) \quad (2.4)$$

Cette quantité est nulle au temps $t = 0$, augmente jusqu'à un maximum, puis diminue. Le temps nécessaire pour atteindre ce maximum et la valeur du maximum sont étudiés en fonction de ω_0 . Pour comparaison ces paramètres sont calculés pour un troupeau moyen de 8 susceptibles, où un clinique est introduit, les résultats sont obtenus pour 1000 simulations de 800 jours, avec les paramètres du tableau III.

2.1.6. Sensibilité aux paramètres du modèle

Un troupeau est défini en phase clinique (ou chronique) si son nombre d'animaux en phase clinique (ou chronique) dépasse le seuil de 0,5 animal. Ainsi un troupeau peut être considéré à la fois en phase clinique et en phase chronique. A chaque temps le nombre de troupeaux en phase clinique et chronique est calculé. Pour mesurer la sensibilité de la propagation de la PPCB dans un réseau de 30 troupeaux aux paramètres β_0 , γ et ω_0 et à différents scénarios de lutte, on suit le nombre de troupeaux dans chaque phase au cours du temps. Les résultats correspondent à la moyenne de 30 trajectoires, correspondant chacune à l'introduction d'un animal en phase clinique dans un troupeau différent. La courbe de référence (toujours en trait plein) correspond aux paramètres du tableau III où $\omega_0 = 1/500$ par jour, ce qui correspond à 4 animaux échangés par an¹⁴.

2.2. Résultats

2.2.1. Caractérisation du réseau

Le détail de la caractérisation du réseau est présenté en annexe 3. La taille moyenne est de 8,2 animaux par *della* (écart-type de 4,5). La distribution du nombre d'animaux par *della* (N) est de type lognormal de moyenne 2 et d'écart-type 0,3. Chaque *della* possède, en moyenne 1,4 connexions de type « expéditeur » et 1,5 de type « receveur » (distributions exponentielles). Sans tenir compte du type de distribution chaque *della* est connectée à 2,2 autres *della* en moyenne. Le nombre moyen d'animaux reçus par une *della* « receveuse » et expédiés par une *della* « expéditrice » est, respectivement, de 4,1 (distribution exponentielle) et de 3,8 (distribution gamma)¹⁵. Ainsi chaque *della* envoie en moyenne 4 animaux par an, ce qui correspond à un ω_0 de 1/500 par jour.

¹⁴ Taux observé dans la zone d'étude : voir section 2.2.1.

¹⁵ Sur 3335 *della*, 2714 présentent des connexions de type expéditeur, 2454 de type receveur.

2.2.2. Propagation de la PPCB dans un réseau de 30 troupeaux

Les résultats concernant les représentations spatiales de la propagation de la PPCB dans le réseau sont présentés en annexe 4. Sur les différentes figures, les troupeaux géoréférencés sont représentés par des cercles, chaque connexion (échange d'animaux) entre 2 troupeaux est symbolisée par une ligne. Les paramètres des simulations sont ceux du tableau III, avec $\omega_0 = 1/90$ par jour (ce qui permet une meilleure représentation, la dynamique étant rapide). Deux dynamiques de la PPCB (troupeau initialement atteint différent) sont comparées. Sur les figures de gauche, un animal en phase clinique est placé dans un troupeau central (avec de nombreuses connexions, noté Ta24), sur les figures de droite, il est introduit dans un troupeau périphérique (avec peu de connexions, noté Ta29). Les figures représentent la situation pour différents temps en jours, notés J0, J50...

La couleur de chaque troupeau dépend de son état sanitaire, c'est-à-dire de la valeur des différentes fractions f_{cl} , f_{ch} et f_{Els} . Un troupeau pour lequel $f_{cl} > 0,01$ apparaît en rouge. Si $f_{ch} > 0,01$ (et $f_{cl} < 0,01$) il est violet, alors que la couleur jaune lui est attribuée si $f_{Els} > 0,01$ (et les 2 autres fractions $< 0,01$). Dans les autres cas, le troupeau prend la couleur verte (le troupeau est sain ou résistant).

Au temps J0, les situations sont identiques : 29 troupeaux sains et 1 troupeau en phase clinique. A J50, 25 troupeaux sont infectés si la maladie est introduite au centre du réseau, contre 3 si elle est introduite à la périphérie. Cette différence est encore notable à J200 et J250. A J300, tous les troupeaux sont en phase chronique dans la première situation, alors qu'ils sont encore en phase clinique dans la deuxième. Cette situation est retrouvée à J800, où tous les troupeaux sont devenus résistants dans le premier cas, alors qu'ils sont encore en phase chronique dans le second.

2.2.3. Fonctionnement du modèle en réseau

La figure 7 représente les proportions d'animaux dans chaque stade épidémiologique au cours du temps en fonction de ω_0 , pour le modèle en réseau ($\beta_0 = 0,1$ par animal par jour) ou un modèle intra-troupeau considérant une hypothèse de mélange homogène. Le paramètre β_0 est ajusté dans le modèle intra-troupeau pour obtenir des profils d'incidences cliniques similaires.

Pour un troupeau de 8 animaux, le temps t en jour nécessaire pour que la moitié du troupeau soit échangée est donné par l'expression : $t = -[\ln(4/8)]/\omega_0$. Ainsi, si ω_0 varie entre 1/3600 et 1000 par jour, cela correspond à un temps d'échange de la moitié du troupeau entre 7 ans et 1 minute.

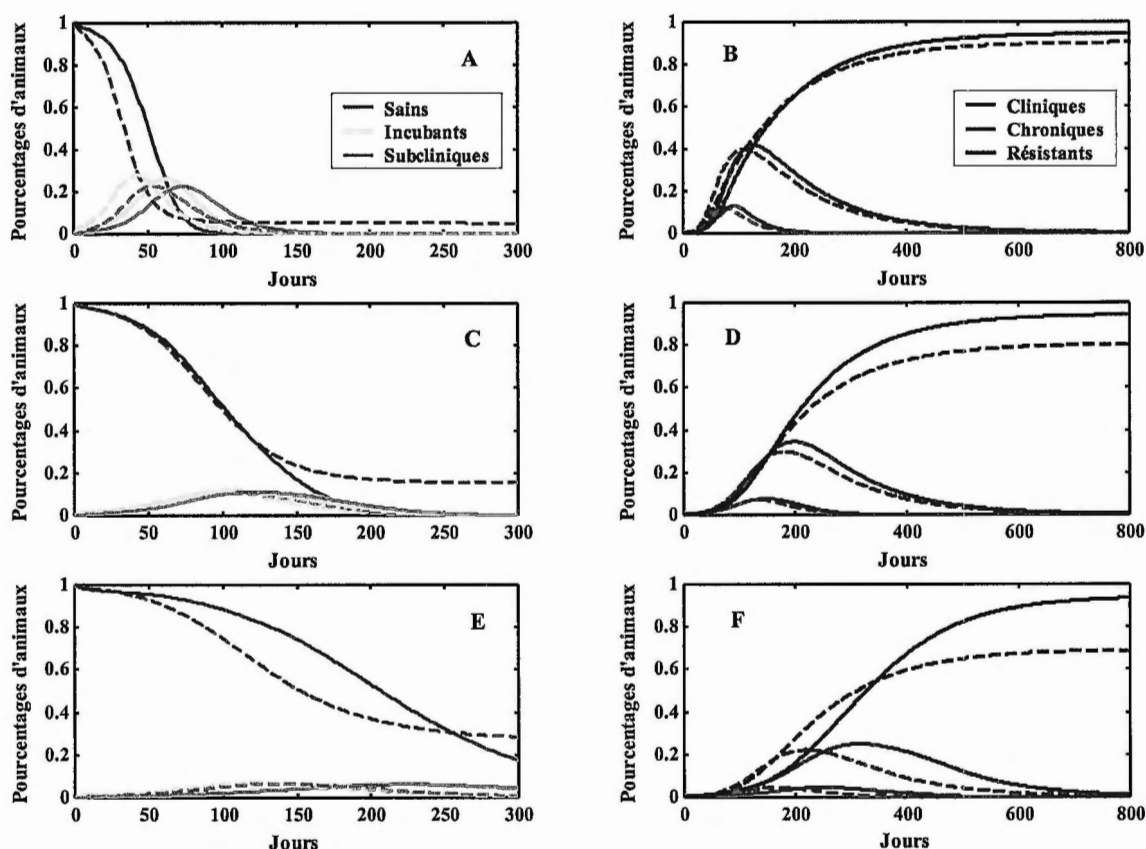


Figure 7 : Proportions d'animaux dans chaque état sanitaire au cours du temps selon le modèle en réseau (trait plein) et un modèle intra-troupeau¹⁶ sous l'hypothèse de mélange global (trait pointillé). Figures A et B : $\omega_0 = 10$ par jour et $\beta_0 = 0,008$ par animal et par jour. Figures C et D : $\omega_0 = 1/30$ et $\beta_0 = 0,002$. Figures E et F : $\omega_0 = 1/500$ et $\beta_0 = 0,0014$.

L'influence de ω_0 sur la dynamique de la maladie est très nette, cette dernière est d'autant plus lente que ω_0 est faible. L'approximation à un modèle intra-troupeau que le β_0 correspondant diminue avec ω_0 . Avec le modèle en réseau, la mortalité et l'incidence clinique cumulée sont toujours les mêmes quelque soit ω_0 et sont, respectivement, égales à 5,5 % et 39 %. Dans le modèle intra-troupeau, ces quantités varient en fonction de β_0 . La mortalité et l'incidence clinique cumulée sont, de 5,3 % et 37 % pour $\beta_0 = 0,008$ par animal et par jour, 4,7 % et 33 % pour $\beta_0 = 0,002$ et 4,0 % et 28 % pour $\beta_0 = 0,0014$.

Le programme intra-troupeau réalisé sur 9 animaux (8 susceptibles et 1 clinique) donne un risque maximum de 0,76 atteint le 30^e jour, pour $\beta_0 = 0,1$ par animal et par jour. Pour le même β et un ω_0 de 1/500 par jour (ω_0 correspondant aux échanges observés dans la zone), le risque maximum (de 0,48) est atteint au 266^e jour. L'influence de ω_0 sur le risque est évaluée pour β_0 constant par les simulations du modèle en réseau (Figure 8).

La valeur maximale du risque et le temps nécessaire pour atteindre ce risque suivent des évolutions opposées en fonction des valeurs de ω_0 . En effet, le risque est maximal pour les grandes valeurs de ω_0 , le temps étant alors minimal.

¹⁶ Les différents β_0 indiqués dans la légende correspondent aux valeurs utilisées pour le modèle intra-troupeau.

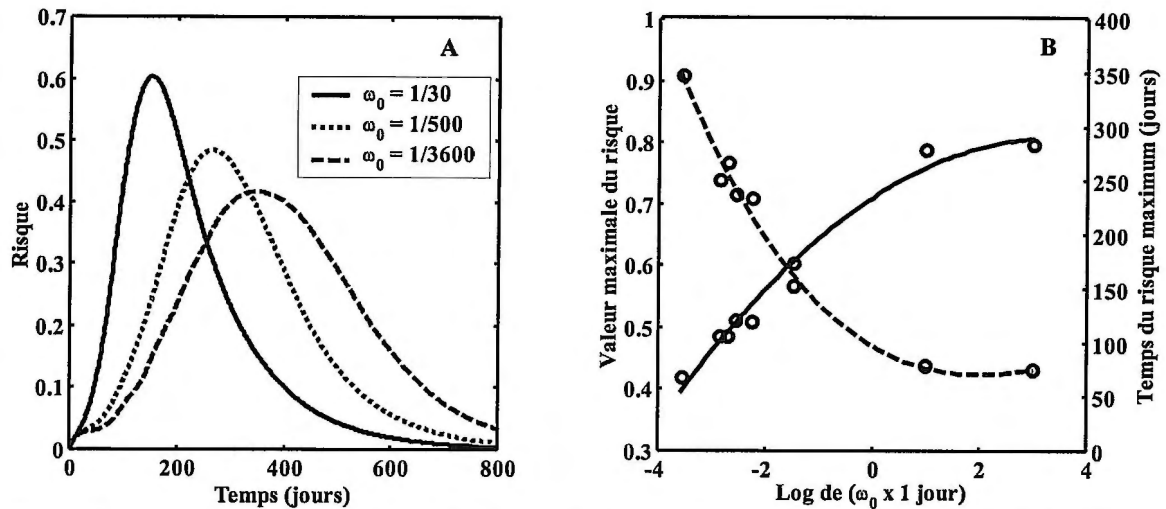


Figure 8 : Risque au cours du temps pour différents ω_0 (A). Risque maximum (trait plein) et temps nécessaire pour atteindre le risque maximum (trait pointillé) en fonction du log de ω_0 .

2.2.4. Sensibilité du modèle à ses paramètres

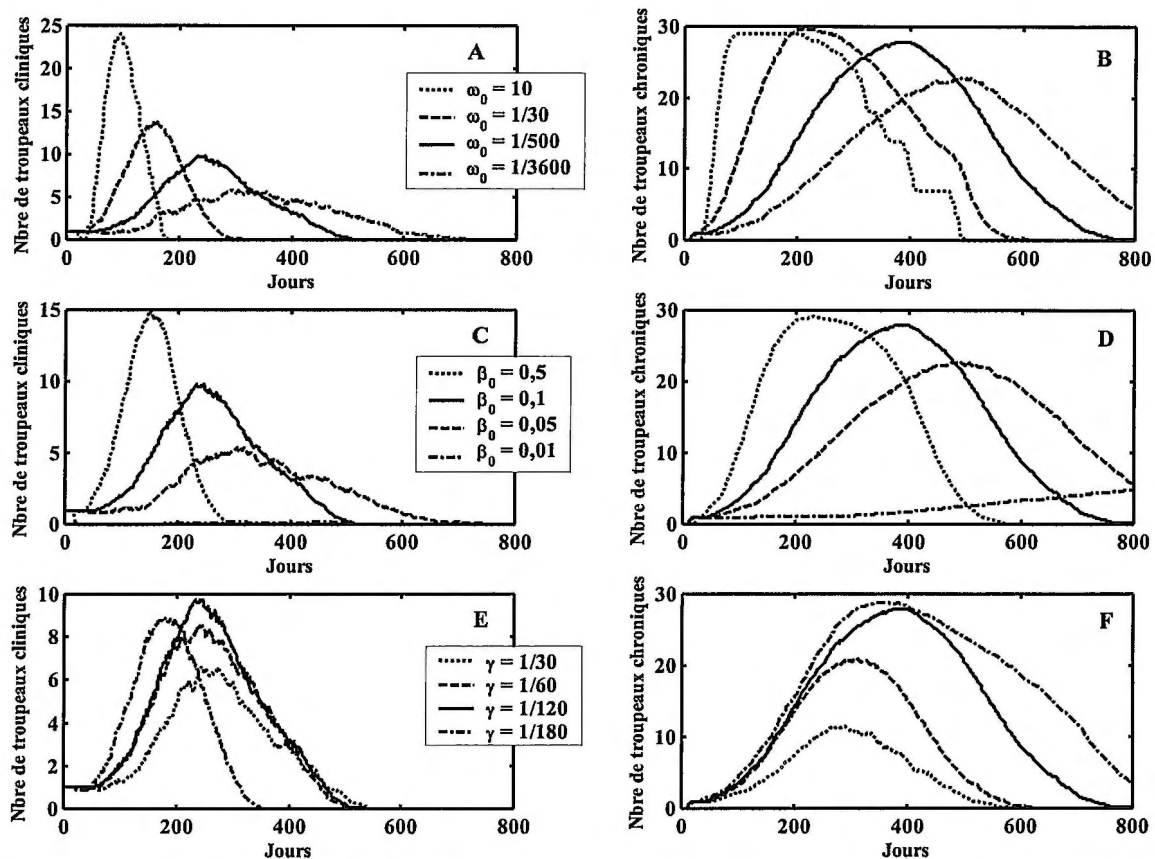


Figure 9 : Sensibilité du nombre de troupeaux en phase clinique (figures de gauche) et en phase chronique (figures de droite) en fonction de ω_0 par jour (figures A et B), de β_0 par animal et par jour (figures C et D) et de γ par jour (figures E et F)

La figure 9 montre l'évolution du nombre de troupeaux en phase clinique (figures de gauche) ou chronique (figures de droite) selon la valeur de ω_0 , β_0 et γ . Les courbes de références sont en trait plein (paramètres du tableau III, $\omega_0 = 1/500$ jours), pour les autres

courbes, seul le paramètre indiqué varie.

Les paramètres ω_0 , β_0 et γ ont des influences différentes sur la dynamique de la maladie. Les paramètres ω_0 et β_0 ont une influence sur le nombre de troupeaux en phase clinique et chronique, alors que γ n'a que peu d'influence sur le nombre de troupeau en phase clinique (sauf quand γ devient assez grand).

En choisissant certaines valeurs de paramètres ou certaines conditions initiales, il est possible de simuler certains scénarios de lutte (Figure 10), à savoir l'utilisation d'antibiotiques, la vaccination et l'isolement des cliniques.

- L'effet de l'utilisation d'antibiotiques est mimé en posant l'hypothèse de la réduction de la durée de la phase chronique de 28 jours à 7 jours, sans changer le taux de mortalité μ . Le seul paramètre changé est alors : $\omega = 0,138$ par jour, alors qu'il était de 0,031 par jour.
- Le scénario de la vaccination efficace de 60 % du cheptel est simulé en fixant 60 % des N animaux de chaque troupeau comme résistant. Les autres paramètres ne changent pas.
- Enfin on s'intéresse au possible isolement des animaux en phase clinique. En première approximation, on considère que les cliniques sont retirés du troupeau dès qu'ils expriment des signes cliniques et replacés dans le troupeau dès que ces signes sont passés. Ceci revient à fixer β_{cl} égal à 0.

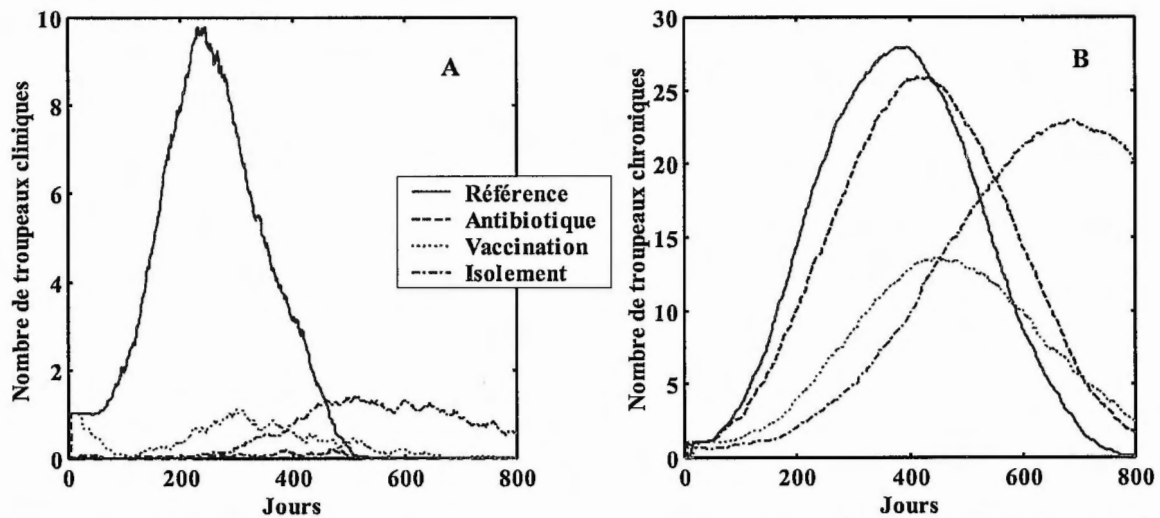


Figure 10 : Evolution du nombre de troupeaux en phase clinique (A) et chronique (B) en fonction de différents scénarios de lutte. La courbe dite de référence correspond à une simulation dont les paramètres sont donnés par le tableau III. Pour toutes les simulations, $\omega_0 = 1/500$ par jour.

Les différentes hypothèses de lutte ont des effets marqués essentiellement sur le nombre de troupeaux en phase clinique. Seule la vaccination a un effet sur le nombre de troupeaux chroniques, alors que l'isolement des cliniques n'a comme conséquence qu'un ralentissement de la propagation de la maladie et une baisse modérée du nombre maximum de troupeaux en phase chronique.

2.3. Discussion

La distribution lognormale de la taille des *della* est assez classique pour une distribution de taille de troupeaux. Le nombre d'animaux expédiés par troupeau suit une distribution exponentielle. La distribution d'animaux reçus par *della* suit une distribution qui résulte de la composition des distributions du nombre de connexions de type receveur, du nombre

d'animaux expédiés et de la taille des *della*. Seuls les confiages ont été considérés lors de la caractérisation du réseau et de la conception du modèle inter-troupeau. Le renouvellement, c'est-à-dire les naissances, l'achat et la vente d'animaux, n'a pas été pris en compte. Les résultats obtenus concernent donc uniquement l'effet du confiage.

Les simulations montrent l'importance de la situation du troupeau initialement atteint dans la vitesse de propagation de la maladie à l'ensemble du réseau. Si la PPCB est introduite dans un troupeau central (dont le nombre de connexions est élevé), elle se répand plus vite que dans le cas de l'introduction dans un troupeau en périphérie (nombre de connexions faible). Il faut noter que la vitesse de propagation dépend du seuil en dessous duquel on considère que le stade n'est pas présent. Le déterminisme du programme en réseau implique la nécessité de fixer de tels seuils. La réalisation d'un programme stochastique dont l'unité serait l'animal permettrait de ne pas avoir à fixer de seuils et rendrait les résultats plus absolus. Un tel programme n'a pas été réalisé faute de temps. Pour se rapporter à une trajectoire et un troupeau moyens, tous les résultats présentés proviennent de la moyenne de 30 trajectoires, où le troupeau atteint initialement change à chaque réalisation.

La vitesse de propagation de la maladie à l'intérieur d'un réseau est vraisemblablement dépendante de sa taille, mais surtout de sa structure. Si on conserve un faible nombre de connexions par troupeau, une maladie se répand moins rapidement dans un grand réseau que dans un petit. Cette hypothèse a été testée en comparant les résultats de propagation de la PPCB dans le réseau de 30 troupeaux à la propagation de la PPCB dans un réseau de 924 troupeaux, où le troupeau atteint est tiré au hasard (l'opération est recommencée 30 fois). Le ω_0 choisi est de 1/90 par jour, volontairement rapide. Les dynamiques ne sont pas comparables (Annexe 5) même en essayant d'ajuster ω_0 pour le réseau de 30 troupeaux. Les simulations obtenues dans un certain réseau ne semblent pas extrapolables à des réseaux de structures et de tailles différentes. Ces résultats demandent à être confirmés, peu de simulations sur le grand réseau ont été réalisées¹⁷.

La dynamique de la maladie dans le réseau ne se rapproche de l'hypothèse de mélange homogène que pour ω_0 de l'ordre de 10 par jour. De telles valeurs ne sont pas concevables en réalité car $\omega_0 = 10$ par jour correspond à la moitié des animaux, d'un troupeau moyen de 8 animaux, échangée en 1 heure et demie. Dès que ω_0 diminue les dynamiques s'écartent. Néanmoins en ajustant β_0 il est possible de conserver des dynamiques semblables en termes de dynamique infectieuse ; ce sont essentiellement les équilibres qui sont modifiés. Ainsi pour $\omega_0 = 1/30$ par jour, seul l'équilibre est modifié, mais cette valeur est encore beaucoup plus élevée que ce que l'on observe en condition naturelle ($\omega_0 = 1/30$ correspond à la moitié des animaux du troupeau échangée en 21 jours). Pour $\omega_0 = 1/500$ par jour (la moitié du troupeau en 1 an), les incidences infectieuses semblent peu différentes graphiquement de ce qu'on obtient avec un modèle de mélange homogène, mais les équilibres divergent fortement. Si on s'intéresse précisément aux valeurs de la mortalité et de l'incidence clinique cumulée, elles sont identiques dans le réseau quelque soit ω_0 . La maladie, bien que plus lente, tend vers les mêmes équilibres. Il ne semble possible en ajustant β_0 de substituer, au modèle en réseau, un modèle intra-troupeau sous hypothèse de mélange homogène pour des calculs d'incidence clinique ou de mortalité, ces quantités étant dépendantes de β_0 . Il est néanmoins possible d'ajuster les deux modèles uniquement sur ces quantités, sans se préoccuper des dynamiques et équilibres.

Dès que l'on veut s'intéresser à la dynamique et à la propagation de la maladie le modèle en réseau s'impose et ce d'autant plus que leurs différences risquent de s'accroître lorsque le

¹⁷ 30 trajectoires nécessitent 3,5 jours de simulation.

renouvellement sera introduit dans le modèle en réseau. Ces différences pourraient être réduites en effectuant sur les coefficients de transmission le même travail que celui présenté en première partie, c'est-à-dire considérer deux échelles, une locale intra-troupeau et une globale inter-troupeau.

La valeur maximale du risque -définie à l'équation (2.4)- ou le temps nécessaire pour l'atteindre est le reflet de la vitesse de contamination dans le réseau. Pour des ω_0 forts, le temps nécessaire à l'obtention du maximum est plus élevé que ce que l'on observe pour la dynamique intra-troupeau d'un troupeau moyen (78 et 75 jours, pour ω_0 égal à 10 et 1000, contre 30 jours dans l'intra-troupeau). Par contre la valeur du risque est plus élevée dans le modèle en réseau (0,79 et 0,80 contre 0,76). Ces valeurs correspondent à la probabilité pour un animal sain du réseau d'être contaminé mais pas encore résistant. La propagation de la maladie dans un réseau permet à la PPCB de se répandre plus doucement que dans un troupeau simple, mais à chaque changement de troupeau, elle rencontre une population saine où elle peut se développer pleinement. Ainsi la dynamique bien que plus lente est plus forte que sous l'hypothèse de mélange homogène. C'est ce que confirment les équilibres obtenus précédemment (Figure 7). Une étude plus approfondie est nécessaire pour mieux caractériser comment ajuster les dynamiques en réseau et dans un troupeau moyen en fonction de ω_0 , de β_0 et de la taille du système de manière à pouvoir utiliser le modèle intra-troupeau pour des calculs d'incidence clinique ou de mortalité (quantités intéressantes pour les études coûts/bénéfices). Un tel travail n'a pas pu être réalisé dans le temps restant pour ce stage.

L'influence de ω_0 déjà décrite se retrouve dans l'évolution au cours du temps des nombres de troupeaux en phase clinique ou chronique. L'influence de β_0 sur le nombre de troupeaux en stade infectieux est la même que ce que l'on peut connaître dans la dynamique intra-troupeau, avec le passage d'un seuil entre 0,005 et 0,001 par animal et par jour, en dessous duquel la maladie ne semble plus se transmettre. Le paramètre γ n'a que peu d'influence sur l'évolution des troupeaux cliniques, sauf pour des valeurs extrêmes : lorsque la durée de la phase chronique est de l'ordre du mois, l'incidence clinique est diminuée, lorsque cette durée atteint 6 mois l'incidence clinique est plus forte et plus rapide. Entre ces 2 bornes, seuls les animaux en phase clinique sont les moteurs de l'infection. Par contre, γ modifie, naturellement, la persistance de la maladie dans le réseau.

Les différentes stratégies de lutte diminuent le nombre de troupeaux dans lesquels on retrouve des cliniques, l'isolement semblant le moins efficace. Mais seule la vaccination a une réelle influence sur le nombre de troupeaux passant en phase chronique. Ces résultats sont fortement dépendants du seuil de décision retenu. Ce point peut être amélioré en utilisant un programme stochastique dont l'unité est l'animal entier, ce qui permet d'éliminer les seuils. Ces quelques résultats demandent à être enrichis, mais permettent d'illustrer la capacité du modèle à servir pour des études coûts/bénéfice ou le choix de stratégie de lutte.

CONCLUSIONS

Ce travail aborde la modélisation de la PPCB, maladie contagieuse des bovins, en suivant une démarche hiérarchisée, reposant sur la structure de la population bovine : les animaux sont regroupés en troupeaux entre lesquels s'effectuent des échanges.

La modélisation intra-troupeau aborde différents points, le premier permettant d'adapter un modèle compartimental SEIR à l'épidémiologie de la maladie, en subdivisant la classe I en 3 sous-compartiments (subcliniques, cliniques et chroniques). Le second considère deux échelles pour les coefficients de transmission : une globale, liée à la transmission aérienne essentiellement assurée par la toux des animaux en phase clinique et une locale, liée au contact direct des animaux subcliniques et chroniques. Cette procédure permet, malgré une faible quantité de données expérimentales, d'aboutir à une estimation des valeurs des coefficients de transmission à partir de données de la littérature sur la séroconversion dans un essai vaccinal. Enfin le troisième point aborde la durée des temps de séjour dans les compartiments. La comparaison de modèles avec des distributions de temps de séjour différentes montre la faiblesse des modèles à distribution exponentielle à décrire la dynamique de propagation d'une telle maladie contagieuse à l'intérieur d'un troupeau. L'utilisation de temps de séjour de type gaussien dans chaque compartiment permet de reproduire correctement les dynamiques observées au cours d'un essai vaccinal, et donne les mêmes mortalités, incidences cliniques et équilibres qu'un modèle à distribution exponentielle. Cette première partie, a permis de proposer une valeur du rapport entre les coefficients de transmission clinique et non clinique. Néanmoins la modélisation utilisée se base sur de nombreuses hypothèses. De nouvelles expérimentations sont nécessaires pour pouvoir confirmer ou infirmer ces hypothèses, et progresser sur l'étude des distributions des temps de séjour. De nouveaux travaux, basés sur des données sérologiques de terrain, sont indispensables pour estimer les valeurs des coefficients de transmission en conditions naturelles.

Ces différents éléments ont été intégrés dans la dimension inter-troupeau, en construisant un réseau de troupeaux, entre lesquels les contacts s'effectuent par le biais du confiage des animaux. La réalisation d'un réseau est indispensable pour l'étude de la propagation et de la dynamique de la PPCB dans une région. En effet les dynamiques obtenues sont différentes de celles générées par un modèle plus simple où tous les animaux sont considérés comme appartenant au même troupeau. En essayant d'ajuster β_0 pour obtenir les mêmes courbes d'incidences cliniques, on ne peut retrouver les mêmes valeurs de mortalité ou d'incidence clinique cumulée, ce qui impose l'emploi du modèle en réseau dans les études coûts / bénéfices. Un travail de modélisation des coefficients de transmission à des échelles intra et inter-troupeau pourrait permettre de diminuer les différences entre les deux modèles. La dynamique de la maladie dans le réseau est sensible aux différents paramètres clés, à savoir les coefficients de transmission, la durée du stade chronique et le taux de confiage moyen, ce qui montre l'importance de leur détermination. Ce travail donne l'exemple de l'utilisation du modèle en réseau pour tester différentes stratégies de lutte (vaccination, emploi d'antibiotiques, isolement des cliniques). La complexification du modèle, en y intégrant le renouvellement et les différents types de confiage, permettra une meilleure prédiction du modèle, modèle pouvant être adapté à d'autres maladies contagieuses. Dans les pays africains, une troisième dimension de structure peut être envisagée. Elle concerne la transhumance des troupeaux, où les contacts ont lieu entre troupeaux de zones différentes. Le même travail, que celui réalisé aux deux premiers niveaux d'échelle, peut être effectué pour considérer la lutte contre une maladie contagieuse, à un niveau national ou régional.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Provost, A., *et al.* (1987) Contagious bovine pleuropneumonia *Rev Sci Tech* **6** (3): 625-679.
2. Egwu, G. O., *et al.* (1996) Contagious Bovine Pleuropneumonia, an update *Vet Bull* **66** (9): 875-888.
3. Yaya, A., *et al.* (1999) Essai comparatif d'efficacité des deux souches vaccinales T1/44 et T1sr contre la péripneumonie contagieuse bovine *Rev Elev Med Vet Pays Trop* **52** (3-4): 171-179.
4. Boonstra, E., *et al.* (2001) Cattle eradication and malnutrition in under five's: a natural experiment in Botswana *Public Health Nutr* **4** (4): 877-82.
5. Mullins, G. R., Fidzani, B., et Kolanyane, M. (2000) At the end of the day. The socioeconomic impacts of eradicating contagious bovine pleuropneumonia from Botswana *Ann N Y Acad Sci* **916**: 333-44.
6. Ly, C., *et al.* (1998) Cost analysis of an official campaign for animal disease control: the example of Senegal in 1996 *Rev Sci Tech* **17** (3): 767-76.
7. Zessin, K. H. et Carpenter, T. E. (1985) Benefit-cost analysis of an epidemiologic approach to provision of veterinary service in the Sudan. *Prev Vet Med* **3**: 323-337.
8. Lefèvre, P. C., Blancou, J., et Chermette, R., (2003) Péripneumonie contagieuse bovine, dans Principales maladies infectieuses et parasitaires du bétail - Europe et régions chaudes. Editions TEC & DOC. 1824 p.
9. Cottew, G. S. et Yeats, F. R. (1978) Subdivision of *Mycoplasma mycoides* subsp. *mycoides* from cattle and goats into two types *Aust Vet J* **54** (6): 293-6.
10. Masiga, W. N., Domenech, J., et Windsor, R. S. (1996) Manifestation and epidemiology of contagious bovine pleuropneumonia in Africa *Rev Sci Tech* **15** (4): 1283-308.
11. Martel, J. L., *et al.* (1985) La Péripneumonie Bovine Contagieuse *Rec Méd Vét* **161** (12): 1105-1113.
12. Masiga, W. N., Windsor, R. S., et Read, W. C. (1972) A new mode of spread of contagious bovine pleuropneumonia? *Vet Rec* **90** (9): 247-8.
13. Poumarat, F., *et al.* (1989) Corrélation entre l'excrétion des mycoplasmes et les cinétiques des anticorps mis en évidence par fixation du complément, hémagglutination passive et séroagglutination rapide, au cours d'une infection expérimentale de bovins par *Mycoplasma mycoides* subsp. *mycoides* SC *Rev Elev Med Vet Pays Trop* **42** (3): 357-64.
14. Windsor, R. S. et Masiga, W. N. (1977) Investigations into the role of carrier animals in the spread of contagious bovine pleuropneumonia *Res Vet Sci* **23** (2): 224-9.
15. Masiga, W. N. et Domenech, J. (1995) Overview and epidemiology of contagious bovine pleuropneumonia in Africa *Rev Sci Tech* **14** (3): 611-30.
16. Campbell, A. D. et Turner, A. W. (1953) Studies on contagious pleuropneumonia of cattle. IV. An improved complement-fixation test *Aust Vet J* **29**: 154-163.
17. OIE (1997) Recommended standards for epidemiological surveillance systems for contagious bovine pleuropneumonia *Rev Sci Tech* **16** (3): 898-918.

18. Le Goff, C. et Thiaucourt, F. (1998) A competitive ELISA for the specific diagnosis of contagious bovine pleuropneumonia (CBPP) *Vet Microbiol* **60** (2-4): 179-91.
19. Laval, G., *et al.* (submitted) The mixed production systems and livestock practices in the Boji District (Western Wellega Zone) in Ethiopia *Agric Syst.*
20. Lesnoff, M., *et al.* (submitted) Within-herd spread of contagious bovine pleuropneumonia in Africa : Presentation of a stochastic Markov-chain model and sensitivity analysis of model predictions to chronic carriers *Prev Vet Med.*
21. Anderson, R. M. et May, R. M. (1979) Population biology of infectious diseases: Part I *Nature* **280** (5721): 361-7.
22. May, R. M. et Anderson, R. M. (1979) Population biology of infectious diseases: Part II *Nature* **280** (5722): 455-61.
23. Le Goff, C. et Lefevre, P. C. (1989) Péripleurpneumonie contagieuse bovine : test immunoenzymatique et cinétique d'apparition des anticorps au cours d'une infection expérimentale. Relation entre la fixation du complément, l'excrétion et la recherche de l'antigène circulant. *Rev Elev Med Vet Pays Trop* **42** (3): 365-9.
24. Hudson, J. R. et Turner, A. W. (1963) Contagious bovine pleuropneumonia : a comparaison of the efficacy of two types of vaccine *Aust Vet J* **39**: 373-385.
25. Hudson, J. R. (1968) Contagious bovine pleuropneumonia. Experiments on the susceptibility and protection by vaccination of different types of cattle *Aust Vet J* **44** (3): 83-9.
26. Hudson, J. R. (1968) Contagious bovine pleuropneumonia. The keeping properties of the V5 vaccine used in Australia *Aust Vet J* **44** (4): 123-9.
27. Balenghien, T., *et al.* (submitted) Modelling and determination of the transmission contact rate for contagious bovine pleuropneumonia *Epidemiol Infect.*
28. Lesnoff, M., *et al.* (submitted) Within-herd spread and clinical observations of contagious bovine pleuropneumonia in Ethiopian Highlands (Boji district, West Wellega) *Vet Res.*
29. Wesonga, H. et Thiaucourt, F. (2000) Experimental Studies on Efficacy of T1sr and T1/44 Vaccine Strains of *Mycoplasma mycoides* Subspcies *mycoides* (Small Colony) against a Field Isolate Causing Contagious Bovine Pleuropneumonia in Kenya - Effect of Revaccination *Rev Elev Med Vet Pays Trop* **53** (4): 313-318.
30. Barlow, N. D., *et al.* (1997) A simulation model for the spread of bovine tuberculosis within New Zealand cattle herds *Prev Vet Med* **32** (1-2): 57-75.
31. Perez, A. M., Ward, M. P., et Ritacco, V. (2002) Simulation-model evaluation of bovine tuberculosis-eradication strategies in Argentine dairy herds *Prev Vet Med* **54** (4): 351-60.
32. Simon, C. P., Jacquez, J. A., et Koopman, J. S., (1995) A Liapunov Function Approach to Computing R_0 , dans *Epidemic Models: Their Strucuture and Relation Data*, C. U. Press, Editor. Newton Institue: Cambridge. 311-314 p.

ANNEXES

ANNEXE 1 : STABILITE DU POINT D'EQUILIBRE « DISEASE FREE »

Le taux de reproduction de base va nous permettre de juger de la stabilité du point d'équilibre en l'absence de maladie : $(S, E, I_s, I_{cl}, I_{ch}, R) = (N_0, 0, 0, 0, 0, 0)$.

1.1. Instabilité du point d'équilibre

La jacobienne du système (1.2) au point d'équilibre est :

$$J = \begin{pmatrix} 0 & 0 & -\beta_{I_s} N_0 & -\beta_{I_{cl}} N_0 & -\beta_{I_{ch}} N_0 & 0 \\ 0 & -\nu & \beta_{I_s} N_0 & \beta_{I_{cl}} N_0 & \beta_{I_{ch}} N_0 & 0 \\ 0 & \nu & -\alpha & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \alpha_1 & -(\omega + \mu) & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \alpha_2 & \omega & -\gamma & 0 \\ 0 & 0 & \alpha_3 & 0 & \gamma & 0 \end{pmatrix}$$

avec $\alpha = \alpha_1 + \alpha_2 + \alpha_3$.

Cette matrice admet 2 valeurs propres nulles. Les éventuelles valeurs propres positives ne peuvent provenir que de la matrice 4×4 suivante :

$$J' = \begin{pmatrix} -\nu & \beta_{I_s} N_0 & \beta_{I_{cl}} N_0 & \beta_{I_{ch}} N_0 \\ \nu & -\alpha & 0 & 0 \\ 0 & \alpha_1 & -(\omega + \mu) & 0 \\ 0 & \alpha_2 & \omega & -\gamma \end{pmatrix}$$

dont le polynôme caractéristique est de la forme :

$$P_4(\lambda) = \lambda^4 + a_3 \lambda^3 + a_2 \lambda^2 + a_1 \lambda + a_0$$

avec $a_0 = \det(J') = \prod_i \lambda_i$ et $a_3 = -\text{Tr}(J') = -\sum_i \lambda_i$

R_0 supérieur à 1, correspond à un déterminant négatif. Donc $R_0 > 1 \Leftrightarrow a_0 < 0 \Leftrightarrow$ il au moins une valeur propre positive, ce qui implique l'instabilité du système.

Si les quatre valeurs propres sont réelles, la résolution est triviale : $a_0 < 0 \Leftrightarrow \lambda_1 \lambda_2 \lambda_3 \lambda_4 < 0 \Leftrightarrow$ il existe un nombre impair de valeurs propres positives.

Si le système admet 2 valeurs propres réelles (λ_1, λ_2) et 2 complexes conjuguées $(\lambda_3 + ib_3, \lambda_3 - ib_3)$, alors $a_0 = \lambda_1 \lambda_2 (\lambda_3^2 + b_3^2) < 0 \Leftrightarrow$ il existe une valeur propre réelle positive.

1.2. Stabilité du point d'équilibre

Le modèle de diffusion intra-troupeau peut être réécrit comme suit (Figure 11) pour respecter les notations utilisées par Simon, C. P., *et al.* (1995). Le compartiment E est considéré dans un premier temps comme un compartiment contagieux.

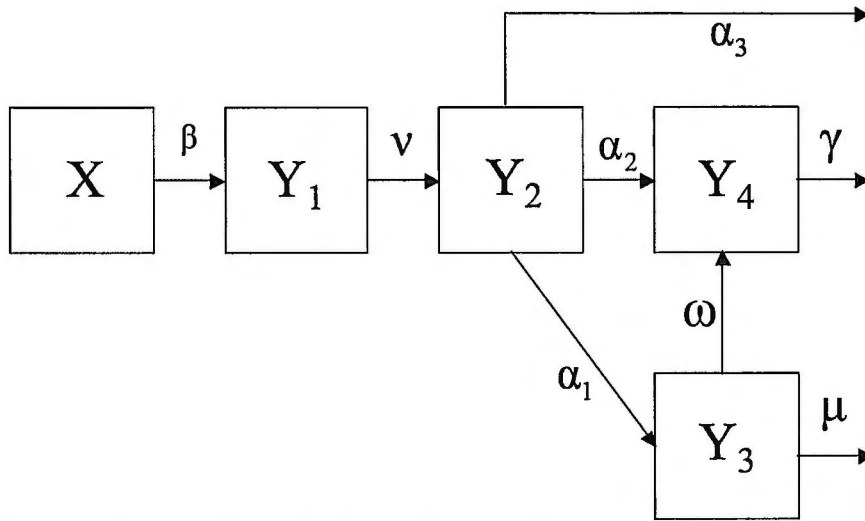


Figure 11 : Représentation simplifiée du modèle compartimental de diffusion intra-troupeau.

Une fonction V définie dans un espace S d'un système dynamique $dx/dt = F(x)$ est une fonction de *Liapunov* pour un équilibre x^* dans S si :

- x^* est un minimum de V , et
- V est décroissante le long des trajectoires du système dynamique [32].

Si les deux conditions sont réunies le système est considéré globalement asymptotiquement stable. La deuxième condition est remplie si la dérivée de $V(x)$ est négative. Les auteurs proposent une méthode générale pour construire la fonction de *Liapunov*. La dynamique du système est décrit par :

$$\begin{cases} \dot{X} = -(\sum_i \beta_i Y_i)X \\ \dot{Y}_1 = (\sum_i \beta_i Y_i)X - \nu Y_1 \\ \dot{Y}_2 = \nu Y_1 - \alpha Y_2 \\ \dot{Y}_3 = \alpha_1 Y_2 - (\mu + \omega)Y_3 \\ \dot{Y}_4 = \alpha_2 Y_2 + \omega Y_3 - \gamma Y_4 \end{cases}$$

La fonction de *Liapunov* $V(X, Y_1, Y_2, Y_3, Y_4)$ est considérée comme une combinaison linéaire des Y_i : $V = \sum_i a_i Y_i$, avec sa dérivée $\dot{V} = \sum_i a_i \dot{Y}_i$, tel que :

$$\dot{V} = a_1 X (\sum_i \beta_i Y_i) - [a_1 \nu - a_2 \nu] Y_1 - [a_2 \alpha - a_3 \alpha_1 - a_4 \alpha_2] Y_2 - [a_3 (\mu + \omega) - a_4 \omega] Y_3 - a_4 \gamma Y_4$$

avec par identification les différents coefficients a_i :

$$\begin{cases} a_4 = \frac{\beta_4}{\gamma}, a_3 = \frac{1}{\mu + \omega} \left[\beta_3 + \beta_4 \frac{\omega}{\gamma} \right], \\ a_2 = \frac{1}{\alpha} \left[\beta_2 + \frac{\alpha_1}{\mu + \omega} \left(\beta_3 + \beta_4 \frac{\omega}{\gamma} \right) + \frac{\alpha_2}{\gamma} \beta_4 \right] \text{ et} \\ a_1 = \frac{1}{\nu} \left[\beta_1 + \frac{\nu}{\alpha} \left(\beta_2 + \frac{\alpha_1}{\mu + \omega} \left(\beta_3 + \beta_4 \frac{\omega}{\gamma} \right) + \frac{\alpha_2}{\gamma} \beta_4 \right) \right]. \end{cases}$$

La dérivée de la fonction de *Liapunov* ainsi construite peut être réécrite :

$$\dot{V} = (a_1 X - 1) \left(\sum_i \beta_i Y_i \right)$$

En posant $R_0 = a_1 N_0$, on obtient :

$$\dot{V} = \left(R_0 \frac{X}{N_0} - 1 \right) \left(\sum_i \beta_i Y_i \right)$$

Avec $X/N_0 < 1$, pour $R_0 \leq 1$, le point d'équilibre *free disease* $Y_0 = 0$ est globalement asymptotiquement stable. Or dans notre cas, pour $\beta_1 = 0$, on obtient :

$$\begin{aligned} R_0 = N_0 a_1 &= N_0 \frac{1}{\nu} \left[\beta_1 + \frac{\nu}{\alpha} \left(\beta_2 + \frac{\alpha_1}{\mu + \omega} \left(\beta_3 + \beta_4 \frac{\omega}{\gamma} \right) + \frac{\alpha_2}{\gamma} \beta_4 \right) \right] \\ &= \frac{\beta_2 N_0}{\alpha} + \frac{\alpha_1}{\alpha} \frac{\beta_3 N_0}{\mu + \omega} + \frac{\alpha_1}{\alpha} \frac{\omega}{\mu + \omega} \frac{\beta_4 N_0}{\gamma} + \frac{\alpha_2}{\alpha} \frac{\beta_4 N_0}{\gamma} \end{aligned}$$

ce qui correspond au R_0 précédemment décrit.

ANNEXE 2 : MODELISATION ET DETERMINATION DES COEFFICIENTS DE TRANSMISSION

Modelling and determination of the transmission contact rate for contagious bovine pleuropneumonia

Thomas Balenghien, Karine Chalvet-Monfray, Dominique Bicout, Philippe Sabatier

Unité de Biomathématiques et Epidémiologie, INRA-Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon,
1 avenue Bourgelat, BP 83, 69280 Marcy l'Etoile, France

Abstract - The contagious bovine pleuropneumonia (CBPP) represents one of the major threats to cattle health in sub-Saharan Africa. The transmission contact rate plays a key role in the describing of the spreading of the disease. We have developed an approach based on the combination of a SEIR model with the dynamic of seroconversion to determine the transmission contact rate for CBPP. This method has been subsequently applied to serological diagnostics data obtained from a vaccine trial. As a result, we find that the transmission contact rates for infective states subclinical, clinical and chronic are respectively, 0.084/N, 0.45 and 0.14/N per animal and per day, where N is the herd population size, and the basic reproductive number corresponding to this trial with N = 28 is $R_0 = 27$.

Contagious bovine pleuropneumonia / Cattle / Modelling / Transmission contact rate / Serological dynamics

1. Introduction

Contagious bovine pleuropneumonia (CBPP) is a respiratory disease caused by *Mycoplasma mycoides* subsp. *mycoides* Small Colony, noted *MmmSC* [1]. It is a disease of the list A of World Organisation for Animal Health (ex. OIE) that causes cattle mortality and losses of production along with high costs of control means [2]. Although CBPP outbreaks occur regularly in Europe, the CBPP remains one of the major threats to cattle health and production in Africa. The break off of pan-African campaigns of mass vaccination (PARC program) has led to the re-emergence of the disease in sub-Saharan Africa [3].

CBPP is mainly transmitted through expectorations of coughing animals and secondarily through direct contact [4]. Despite for the duration of incubation period which is still debated, it is also found that freshly infected animals become contagious well before the onset of symptoms [5]. The clinical patterns are extremely various, from asymptomatic to hyperacute forms. During the acute phase, which is the most contagious stage, animals undergo an increase of temperature, anorexia and respiratory difficulties, and sometimes until to death and present lesions of severe fibrinous pneumonia with pleural exudate. Survivors to acute CBPP evolve to the chronic stage that is often asymptomatic. It is assumed that chronic form is responsible for the disease persistence [6], but to an extent which is still unknown [7]. Besides that, some

animals may have developed natural resistance to the disease.

In this paper, we address the issue of the transmission contact rate (β), a parameter that plays a key role in the spreading dynamics of the disease since it measures the capability that an infective animal has of transmitting the disease to the others. All outputs of models used in the control strategies of the disease and in cost/benefits studies are very dependent upon how the disease spread, and thus, on the transmission contact rate. Unfortunately, estimate values of β for CBPP are still lacking from the literature. For this purpose, we have developed an approach based on the combination of a SEIR model describing the spread of the disease with the dynamic of seroconversion to determine the transmission contact rate of CBPP. Indeed, rather than directly following the spread dynamics of a disease, which may turn out to be a heavy task even in experimental trials (if not impossible otherwise), serological diagnostics is becoming a widely used alternative technique for timing the disease propagation in a given sample of population. In a sort of feedback loop, our approach uses such kind of serological diagnostics data to assess the value of β that in turn controls the propagation of the disease following the SEIR picture. We have subsequently applied this method to serological data obtained from an experimental vaccine trial to determine the transmission contact rate of the CBPP in experimental conditions.

2. Material and methods

2.1. Description of mathematical models

The within herd spread of CBPP is described using the classical SEIR model where the S, E, I and R represent the number of susceptible, latently infected, infective and recovered respectively [8]. In our model (figure 1), the infective class is, according to the epidemiology of CBPP, subdivided into three states: I_s , I_{cl} and I_{ch} where I_s denote the number of early infective at the end of the incubation period (subclinical), I_{cl} the infective with clinical symptoms (cough) and I_{ch} the infective in the chronic state [9].

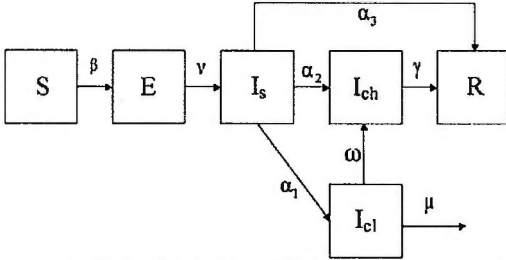


Figure 1. Kinetic scheme of the within herd compartmental model for CBPP.

Each of these infective states has a different infectiousness represented by a constant transmission contact rate, β_i . The time evolution of CBPP infection within a herd is described by the system of equations,

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = -\lambda S - (\beta_{I_{cl}} I_{cl} + \beta_{I_s} I_s + \beta_{I_{ch}} I_{ch}) S \\ \frac{dE}{dt} = \lambda S - vE \\ \frac{dI_s}{dt} = vE - (\alpha_1 + \alpha_2 + \alpha_3) I_s \\ \frac{dI_{cl}}{dt} = \alpha_1 I_s - (\omega + \mu) I_{cl} \\ \frac{dI_{ch}}{dt} = \alpha_2 I_s + \omega I_{cl} - \gamma I_{ch} \\ \frac{dR}{dt} = \alpha_3 I_s + \gamma I_{ch} \end{cases} \quad (1)$$

where $\lambda(t)$ is the force of infection, i.e. the fraction of susceptible population that the infective animals are able to enter in contact with and infect per unit of time, and the other parameters are defined in table 1. In writing the system of equations (1), we have neglected the natural births and deaths and considered only the disease induced mortality such that the total number of

animals in the herd, $N(t) = S(t) + E(t) + I_s(t) + I_{cl}(t) + I_{ch}(t) + R(t)$ decays as, $dN/dt = -\mu I_{cl}$.

In practice, except for clinical animals, a clear cut distinction between SEIR states as described above is difficult, if not impossible. On the contrary, serological diagnostics is a widely used technique to identify animals that have been infected by pathogens. In this respect, it is very useful for practical purposes to complement the above equations by the dynamics of seroconversion. Animals newly contaminated by *MmmSC* become seropositives after a time T_1 required to synthesize antibodies. In the absence of additional infectious contacts, a seropositive animal will lose antibodies and become seronegative beyond an elapsed time T_2 several months post the onset of antibodies. We consider for simplicity the case where the serological test is perfect (i.e., the sensitivity and specificity level to 100%) and denote by A_- the number of newly infected animals but still free of antibodies (i.e., those entering the E compartment of the SEIR described above) and A_+ the number of those that have seroconverted (i.e., carrying antibodies). The dynamics of seroconversion can be described as,

$$\begin{cases} \frac{dA_-}{dt} = \lambda(t)S(t) - \lambda(t-T_1)S(t-T_1) \\ \frac{dA_+}{dt} = \lambda(t-T_1)S(t-T_1) - \lambda(t-T_1-T_2)S(t-T_1-T_2) \end{cases} \quad (2)$$

with $\lambda(t) = 0$ for $t \leq 0$. Note that these equations can be used as well for IgM or IgG antibodies with corresponding T_1 and T_2 . It is clear from equations (2) that the dynamics of seroconversion is related to the transmission contact rates through the force of infection, providing hence a useful way to determine the β 's rates. These transmission contact rates play a key role in the spreading dynamics of the disease. Indeed, following the introduction of a single infectious animal into a herd entirely constituted of susceptible animals, the CBPP will only spread if the basic reproductive number R_0 is greater than one, i.e., $R_0 > 1$, where:

$$R_0 = \frac{\beta_{I_s} N_0}{\alpha} + \frac{\alpha_1 \beta_{I_s} N_0}{\alpha (\mu + \omega)} + \frac{\alpha_1 \omega \beta_{I_{cl}} N_0}{\alpha (\mu + \omega) \gamma} + \frac{\alpha_2 \beta_{I_{ch}} N_0}{\alpha \gamma} \quad (3)$$

with $\alpha = \alpha_1 + \alpha_2 + \alpha_3$. By definition, R_0 is the mean number of secondary cases generated by one primary case in a naive population. Thus, the disease will die out for $R_0 \leq 1$. The expression of R_0 given in equation (3) is the summation of three terms each representing the number of secondary cases generated by subclinical, clinical and chronic infective animals, respectively. All these numbers of secondary cases are proportional to their respective β 's rates.

2.2. Model of the transmission contact rate

The transmission contact rate β is the probability per unit of time that an infectious animal will have a contact with and successfully transmit infection to a susceptible. It is a bi-individual rate (i.e., involves two individuals) that captures the aetiology of the infectious process and combines a number of epidemiological and environmental factors that affect the disease transmission. Under the homogeneous mixing hypothesis, the transmission contact rate β_i of the CBPP by an animal in one of the three infectious states can be factorised as $\beta_i = a_i \sigma_i b_i$, where a_i is related to the titre level of *MmmSC* in the animal respiratory system, σ_i is the contact rate between an infective and a susceptible, and b_i the transmission probability in an established contact. As the CBPP can be transmitted either indirectly through aerosol during animal coughing or through direct contact, the contact rate function of clinical animals (which cough) comprises two contributions, says, $\sigma_{i_c} = \sigma_a + \sigma_d$ (where σ_a and σ_d are the aerosol and direct contact rates, respectively) while that of subclinical and chronic animals involve only σ_d . At the scale of a herd, σ_d represents contributions to contagion of the very local contacts while σ_a stands for long range contacts. It follows that $\beta_{i_c} = a_{i_c} \sigma_d b_{i_c}$, $\beta_{i_{sc}} = a_{i_{sc}} (\sigma_a + \sigma_d) b_{i_{sc}}$ and $\beta_{i_{ch}} = a_{i_{ch}} \sigma_d b_{i_{ch}}$. It makes sense to think that these β 's are not independent each others. In this respect, we set $\beta_{i_c} = \beta_0$, and assuming that transmission probabilities of *MmmSC* are identical for all infectious states, i.e., $b_{i_c} = b_{i_{sc}} = b_{i_{ch}}$, the β_i can then be written as follows:

$$\begin{cases} \beta_{i_c} = \frac{a_{i_c}}{a_{i_{sc}}} \frac{\sigma_d}{\sigma_d + \sigma_a} \beta_0 = \frac{1}{5} \frac{\sigma_0}{N} \beta_0 \\ \beta_{i_{sc}} = a_{i_{sc}} (\sigma_a + \sigma_d) b_{i_{sc}} = \beta_0 \\ \beta_{i_{ch}} = \frac{a_{i_{ch}}}{a_{i_{sc}}} \frac{\sigma_d}{\sigma_d + \sigma_a} \beta_0 = \frac{3}{8} \frac{\sigma_0}{N} \beta_0 \end{cases} \quad (4)$$

The ratio $a_{i_c}/a_{i_{sc}} = 1/5$ and $a_{i_{ch}}/a_{i_{sc}} = 3/8$ have been estimated from the mean titre of *MmmSC* in the animal respiratory system during an experimental study of the CBPP [5]. The ratios depend of the animal receptivity to a given *MmmSC* strain. Next, we assume that the transmission through the aerosol is density-dependent, i.e. σ_a is constant such that force of infection due to aerosol contribution is proportional to $\sigma_a I_{i_c}$, and that the transmission through the direct contact is frequency-dependent, i.e. $\sigma_d \propto 1/N$ (where N is the population size) in which the force of infection is function of the proportion of infectives, namely $\sigma_d I \propto 1/N$. The second equality in equation (4) is obtained in setting $\sigma_d/\sigma_a = \sigma_0/N$ and requiring that $\sigma_0/N \ll 1$. With these definitions, we have $\sigma_0 < N$, β_{i_c} is independent of N but β_{i_c} and $\beta_{i_{ch}}$ are both decreasing functions of N . Now, according to the relations in equation (4), the determination of three transmission contact rates is reduced to determining β_0 and σ_0 in for instance, a vaccine trial.

2.3. Experimental data

For our purpose, we consider the experimental vaccine trial conducted in Australia by Hudson et Turner (1963) on 392 animals divided into 14 groups, each of 28 animals. In each group, the trial consisted to mixing 9 non-vaccinated and 14 vaccinated animals with 5 experimentally infected and symptomless animals, and following up the daily seroconversion of non-vaccinated animals employing a complement fixation test [10]. As a result, the authors reported the daily proportion of seroconverted (IgM antibodies) animals, of animals with clinical symptoms, the proportion of deaths and of animals with chronic lesions. The authors did not report neither the spread dynamics of the disease nor the entire serological dynamics, but only the day of the first positive serological reaction for each animal.

2.4. Determination of the transmission contact rate

In order to determine β_0 and σ_0 from the data just described above, we have run simulations to mimic the situation of the vaccine trial. The program used for numerical simulations is written in Fortran language and compiled with Absoft Pro Fortran 8.0[®]. Stochastic simulations are carried out following a birth-and-death process where each possible transition event (infection,

seroconversion, recovery, death, ...) occurs at random with rates given by deterministic equations (1). All stochastic trajectories are run using the parameters given in *table 1* and with the initial conditions, $(S, E, I_{ss}, I_{cl}, I_{ch}, R) = (9, 0, 5, 0, 0, 14)$, where the S represents the non-vaccinated animals, I_s the infected ones, and the vaccinated animals are considered as recovered, i.e., the R.

Table I. Numerical values of the parameters of the model.

Definitions	Symbol	Value	Unit	References
Latent rate	ν	0.0714	1/day	[5]
Transmission contact rate of clinic	β_0	0.45 ^a	1/animal/day	(0.42; 0.46) ^a
Scaling factor of the contact rate	σ_0	0.91 ^a		(0.83; 1) ^a
Transition rate				
Subclinical to clinical	α_1	0.0184	1/day	[4, 11]
Subclinical to chronic	α_2	0.0422	1/day	[4, 11]
Subclinical to recovered	α_3	0.0107	1/day	[4, 11]
Clinical to chronic	ω	0.0219	1/day	[11, 12]
Per capita mortality rate	μ	0.0257	1/day	[11, 12]
Recovery rate	γ	0.0083 ^b	1/day	
Mortality and morbidity				
Deaths		13.8 ^c 13.7 ^d	%	
Cumulative clinical incidence		25.5 ^c 25.7 ^d	%	
Cumulative chronic incidence		71.2 ^c 71.3 ^d	%	
Time of antibodies appearance	T_1	20 \pm 4 ^a	days	

^a Result from the best fit to experimental data, ^b See discussion in the text, ^c Result from the experimental vaccine trial, ^d Result from simulations.

A χ^2 minimization procedure between the experimental data and an average of 1000 stochastic

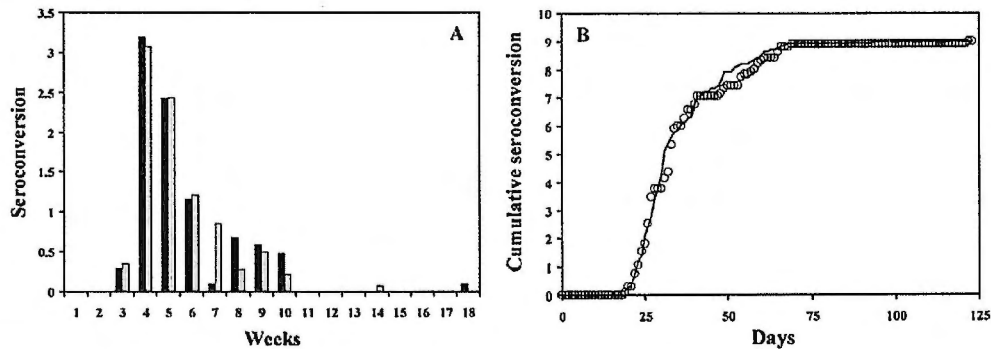


Figure 2. Experimental data (A: black histograms, B: symbols) from Hudson and Turner (1963) and simulated data (A: gray histograms, B: solid line) for a vaccine trial. Panel A shows the incidence of weekly seroconversion and panel B the cumulative daily seroconversion. The parameters used are given in *table 1*, with $\beta_0 = 0.45$ per animal per day, $\sigma_0 = 0.91$ and $T_1 = 20$ days.

Under the hypotheses that i)- all I 's classes are infective with a given β_i and ii)- the β_i are related to each others as given in equation (4), we have found that the transmission contact rates of the CBPP are about

simulations has been used on the proportion of daily seroconversion to determine T_1 the onset time of antibodies, β_0 and σ_0 . As a control, the simulated deaths and cumulative incidence for clinical and chronic animals are compared with observations of the experimental trial in *table 1*. Next, 14 trajectories (equivalent to 14 groups of the experimental trial) using the parameters just determined have been run to generate the curves in *figure 2*.

3. Results and discussion

The best fit to experimental data using the χ^2 minimization procedure gives $T_1 = 20$ days for the onset of antibodies, $\sigma_0 = 0.91$ (0.83; 1) and $\beta_0 = 0.45$ (0.42; 0.46), corresponding to $R_0 = 26.5$ (25.2; 26.7) calculated from the equation (3) with $N = S_0 = 9$. The transmission contact rates for infectives are: $\beta_i = 0.084/N$, $\beta_{i_{ss}} = 0.45$ and $\beta_{i_{ch}} = 0.014/N$ per animal and per day, where N is the time-dependent herd population size. At the beginning of the experiment when $N = 28$, we have the ratios between $\beta_{i_{ss}}/\beta_{i_{ch}} = 150$ and $\beta_{i_{ss}}/\beta_{i_{ch}} = 90$.

Simulated and experimental mortality and morbidity are respectively, 13.7% and 13.8% for deaths, 25.7% and 25.5% for cumulative clinical incidence and 71.3% and 71.2% for cumulative chronic incidence (see *table 1*).

10^{-3} - 10^{-1} per animal and per day. However, it is worthwhile to underline that these determined values have been obtained for experimental conditions that are known to be challenging for infectious contacts with a

high degree of confinement and highly virulent strain of *MmmSC*. For instance, the mean number R_0 of secondary cases generated by an infective in this experimental conditions is $R_0 = 27$, of the same order of the population size $N = 28$ of the trial. Thus, one expects that the transmission rates found in field and natural conditions be about one to two folds smaller than in experimental conditions. As an illustrative comparison, the transmission contact rate for tuberculosis (an other chronic respiratory disease) has been found about 10^{-5} per animal and per day for a herd of few hundred animals in natural conditions [13, 14].

Values of transmission contact rates obtained above are conditional to the duration of chronic state. The reason why chronic animals are considered as responsible for the persistence of the disease is that active *MmmSC* can be found in *sequestra* of chronic animals during 27 months [7]. In our simulations, we found that the spreading dynamics became independent of the chronic state for durations greater than 30 days (results not reported). Thus, in consistency with the literature [4, 6], we used in all simulations a mean duration of 120 days for the chronic state. We also found that not just the duration but the presence of the chronic class is essential to correctly fit experimental data as the introduction of subclinical animals generate chronic ones according to the dynamic picture described above. When the chronic state is removed from the spreading dynamics of the disease, simulations failed to properly reproduce the time evolution of seroconversion and the values of

transmission contact rates thus obtained are much higher.

Nevertheless, it is worthwhile to mention that the same set of experimental data can be well fitted even with spreading dynamics models that do not incorporate the chronic class. Example of such models uses a distribution of incubation periods for the E class (Lesnoff, M. pers. Commun.). Hence, different patterns of the spreading dynamics of the disease may lead as well to identical dynamics of seroconversion. This is to emphasize that more data on the dynamics of the disease are required to test and choose appropriate models.

Finally, it is already remarkable that the approach outlined above is capable to reproduce number of features of an experimental trail. Now, it will be interesting to use the same method on serological field data to determine the transmission contact rates of CBPP in natural conditions, provided that the recovery rate is known. However, the model can be embellished in various directions, for instance, by simultaneously using a different functional form of β versus N and including the distribution of incubation times. Such a work is underway.

Acknowledgments

Authors thank Matthieu Lesnoff (CIRAD-EMVT) for fruitful discussions. Financial support of DGA and CNES in the form of grant is gratefully acknowledged.

References

- [1] Cottew GS, Yeats FR. 1978. Subdivision of *Mycoplasma mycoides* subsp. *mycoides* from cattle and goats into two types. *Aust. Vet. J.* 54: 293-6.
- [2] Egwu GO, Nicholas RA, Ameh JA, Bashiruddin JB. 1996. Contagious Bovine Pleuropneumonia, an update. *Vet. Bull.* 66: 875-888.
- [3] Yaya A, Golsia R, Hamadou B, Amaro A, Thiaucourt F. 1999. Essai comparatif d'efficacité des deux souches vaccinales T1/44 et T1sr contre la péripneumonie contagieuse bovine. *Rev. Elev. Med. Vet. Pays Trop.* 52: 171-179.
- [4] Provost A, Perreau P, Breard A, Le Goff C, Martel JL, Cottew GS. 1987. Contagious bovine pleuropneumonia. *Rev. Sci. Tech.* 6: 625-679.
- [5] Belli P, Poumarat F, Perrin M, Longchambon D, Martel JL. 1989. Reproduction expérimentale et évolution de la péripneumonie contagieuse bovine dans un groupe de bovins et de caprins : aspects anatomocliniques. *Rev. Elev. Med. Vet. Pays Trop.* 42: 349-56.
- [6] Masiga WN, Domenech J, Windsor RS. 1996. Manifestation and epidemiology of contagious bovine pleuropneumonia in Africa. *Rev. Sci. Tech.* 15: 1283-308.
- [7] Windsor RS, Masiga WN. 1977. Investigations into the role of carrier animals in the spread of contagious bovine pleuropneumonia. *Res. Vet. Sci.* 23: 224-9.
- [8] Anderson RM, May RM. 1985. The basic model : dynamics. In: *Infectious diseases of humans. Dynamics and control*, Oxford Science Publications, 122-143.
- [9] Lesnoff M, Laval G, Bonnet P, Chalvet-Monfray K, Lancelot R, Thiaucourt F. submitted. Within-herd spread of contagious bovine pleuropneumonia in Africa : Presentation of a stochastic Markov-chain model and sensitivity analysis of model predictions to chronic carriers. *Prev. Vet. Med.*
- [10] Campbell AD, Turner AW. 1953. Studies on contagious pleuropneumonia of cattle. IV. An improved complement-fixation test. *Aust. Vet. J.* 29: 154-163.
- [11] Hudson JR, Turner AW. 1963. Contagious bovine pleuropneumonia : a comparison of the efficacy of two types of vaccine. *Aust. Vet. J.* 39: 373-385.
- [12] Martel JL, Belli P, Perrin M, Dannacher G, Poumarat F. 1985. La Péripneumonie Bovine Contagieuse. *Rec. Méd. Vét.* 161: 1105-1113.
- [13] Barlow ND, Kean JM, Hickling G, Livingstone PG, Robson AB. 1997. A simulation model for the spread of bovine tuberculosis within New Zealand cattle herds. *Prev. Vet. Med.* 32: 57-75.
- [14] Perez AM, Ward MP, Ritacco V. 2002. Simulation-model evaluation of bovine tuberculosis-eradication strategies in Argentine dairy herds. *Prev. Vet. Med.* 54: 351-60.

ANNEXE 3 : CARACTERISATION DU RESEAU

La taille moyenne¹⁸ est de 8,2 animaux par *della* (écart-type de 4,5). La distribution du nombre d'animaux par *della* (N) est de type lognormal de moyenne 2 et d'écart-type 0,3 (Figure 12).

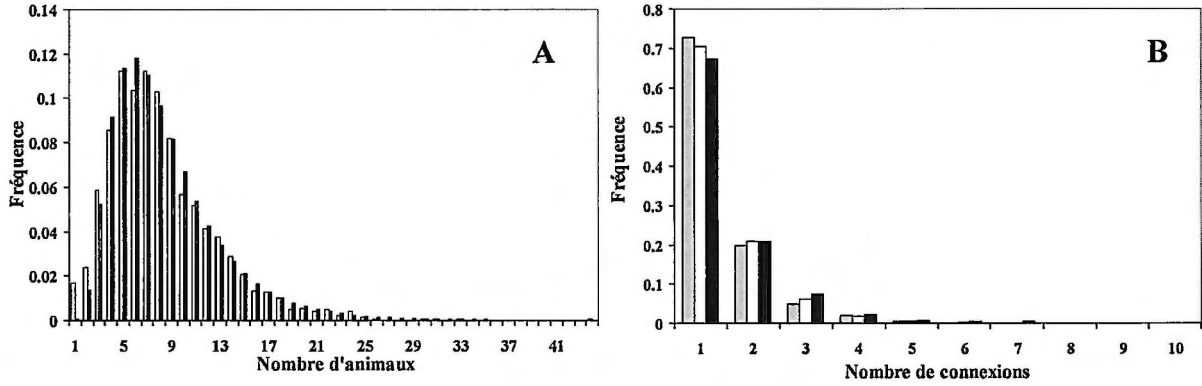


Figure 12 : A : distribution du nombre d'animaux par *della* (histogrammes blanc) et distribution lognormale de moyenne 2 et d'écart-type 0,3 (histogrammes gris) et B : distribution du nombre de connexions de type expéditeur (histogrammes gris) et receveur (histogrammes noir) par *della* et distribution exponentielle (histogrammes blanc) définie par l'équation (1).

Parmi les 6239 *della*, 3335 présentent des mouvements d'animaux. Les degrés moyens de connectivité de type expéditeur (k_E) et receveur (k_R) sont, respectivement, de 1,4 (écart-type de 0,7) et de 1,5 (écart-type de 1). Les distributions du degré de connectivité par *della* sont similaires pour les 2 types (Figure 12), et peuvent être assimilées à une exponentielle, tel que :

$$P(k_E \text{ ou } k_R = x) = 2,4.e^{-1,2.x}. \quad (1)$$

Le nombre de connexions de type expéditeur ne semble pas corrélé au nombre de connexions de type receveur. Aussi la distribution nombre de connexions par *della* quelque soit le type ne suit pas un loi exponentielle, mais peut être approximée par une somme de 2 exponentielles.

Le nombre moyen d'animaux reçus par une *della* « receveuse » et expédiés par une *della* « expéditrice » est de 4,1 (écart-type 4,5) et de 3,8 (écart-type 3,4)¹⁹. La probabilité pour une *della* « expéditrice » de confier n_E animaux suit une loi exponentielle (Figure 13), tel que :

$$P(n_E = x) = 0,4.e^{-0,3.x}. \quad (2)$$

La probabilité pour une *della* « receveuse » de se voir confier n_R animaux suit une loi de type gamma (Figure 13), tel que :

$$P(n_R = x) = 0,4.x^{1-0,7}.e^{-0,2.x}. \quad (3)$$

¹⁸ Moyenne réalisée sur un échantillon de 2139 *della* pour lesquelles nous disposons de la taille (nombre d'animaux présent au moment du recensement).

¹⁹ Sur 3335 *della*, 2714 présentent des connexions de type expéditeur, 2454 de type receveur.

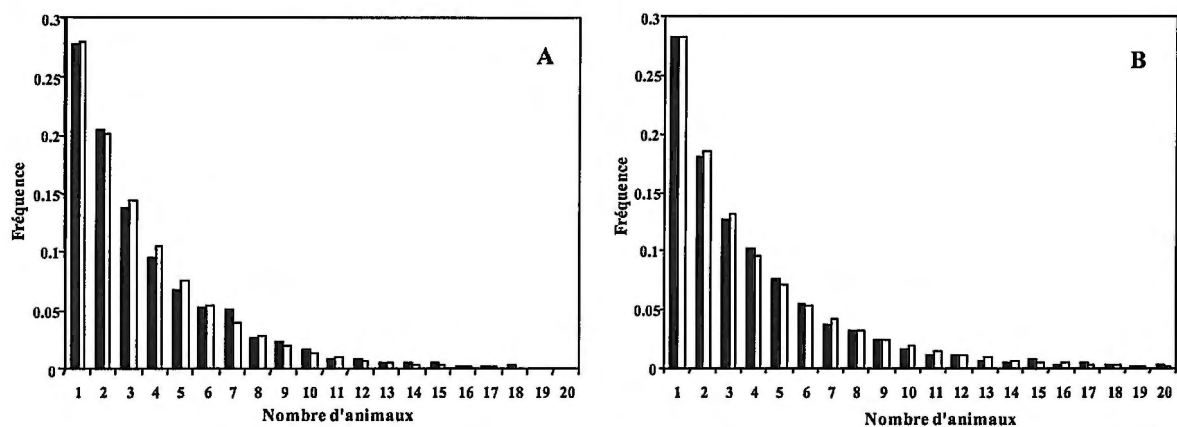
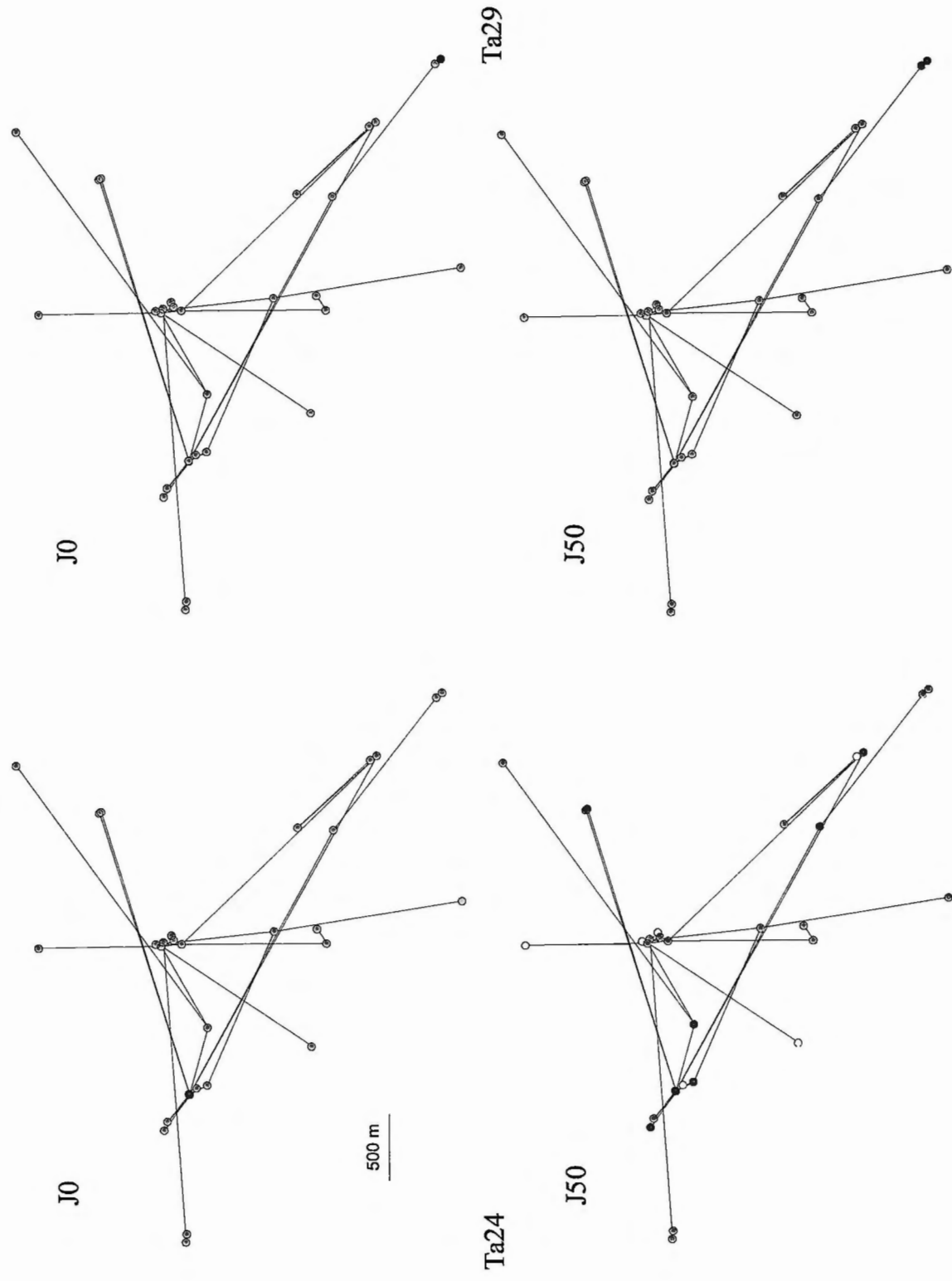


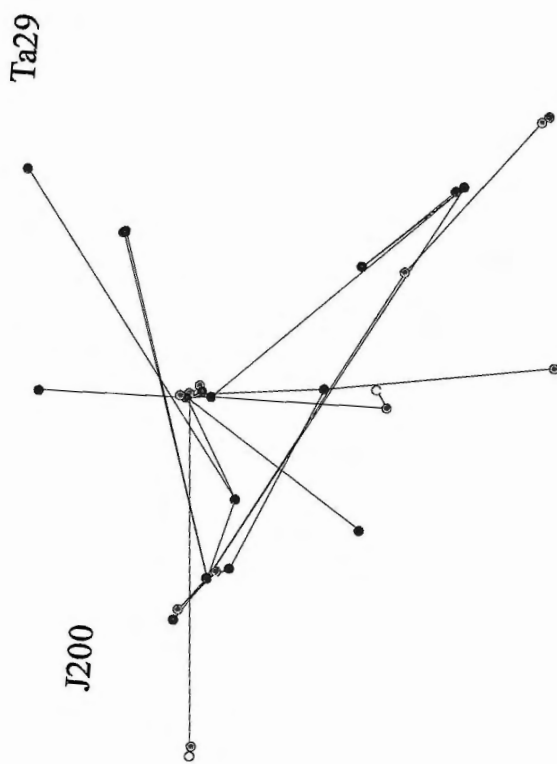
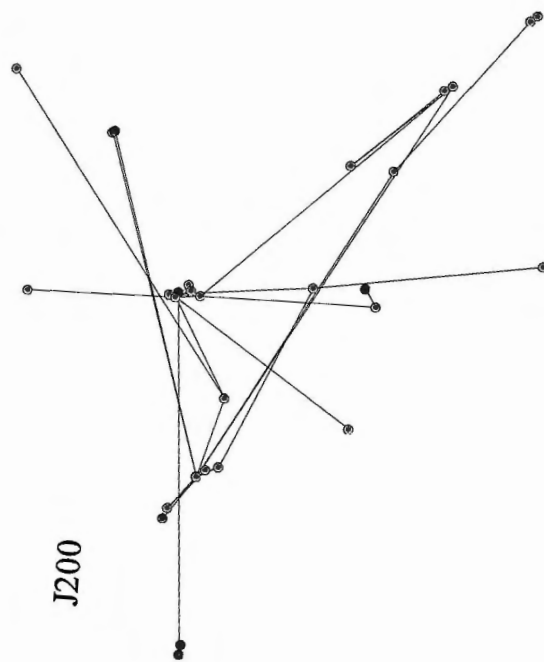
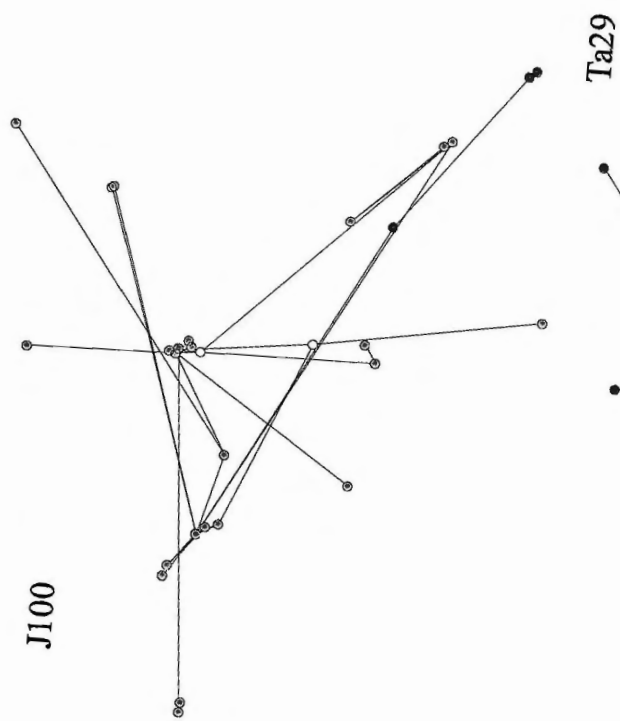
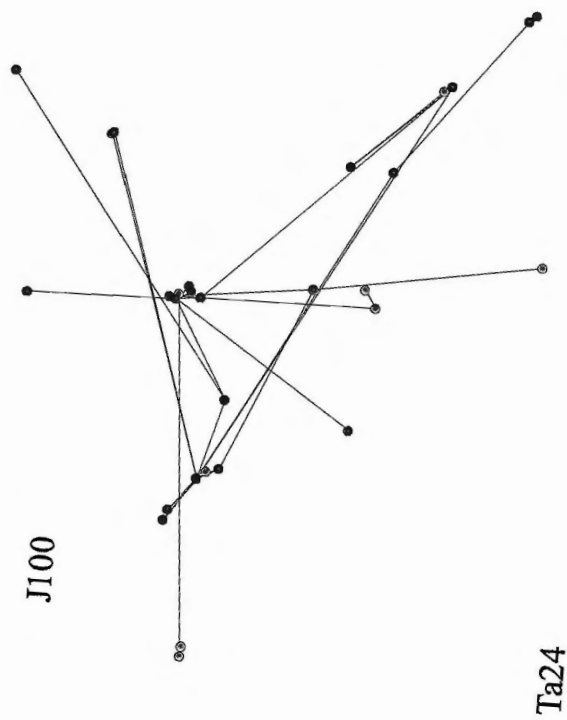
Figure 13 : Distribution du nombre d'animaux expédiés (histogrammes noirs) par della « expéditrice » et distribution exponentielle (histogrammes blancs) d'équation (2), figure A. Distribution du nombre d'animaux reçus (histogrammes noirs) par della « receveuse » et distribution gamma (histogrammes blancs) d'équation (3), figure B.

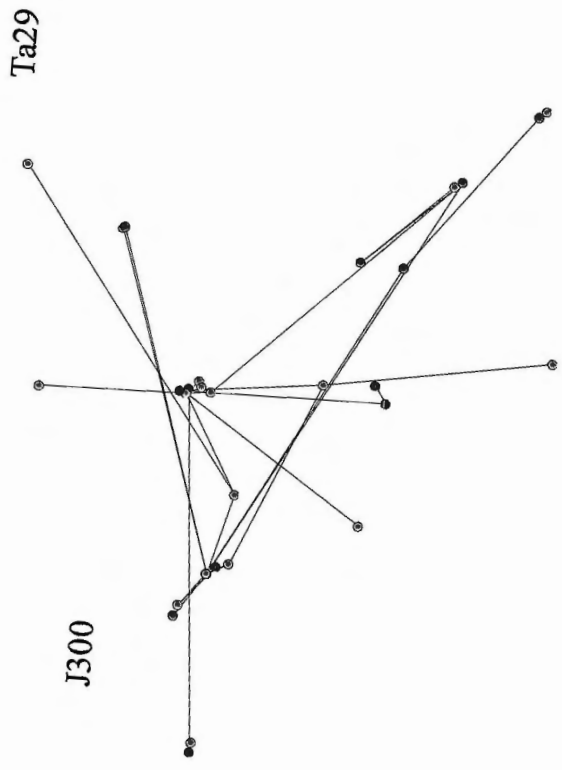
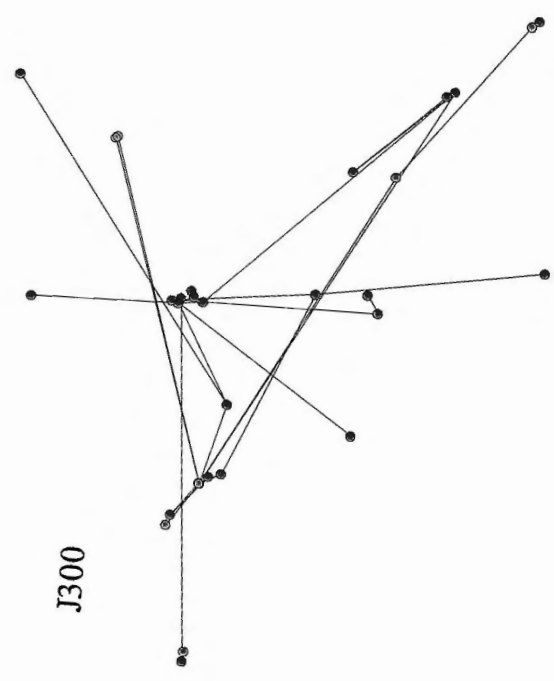
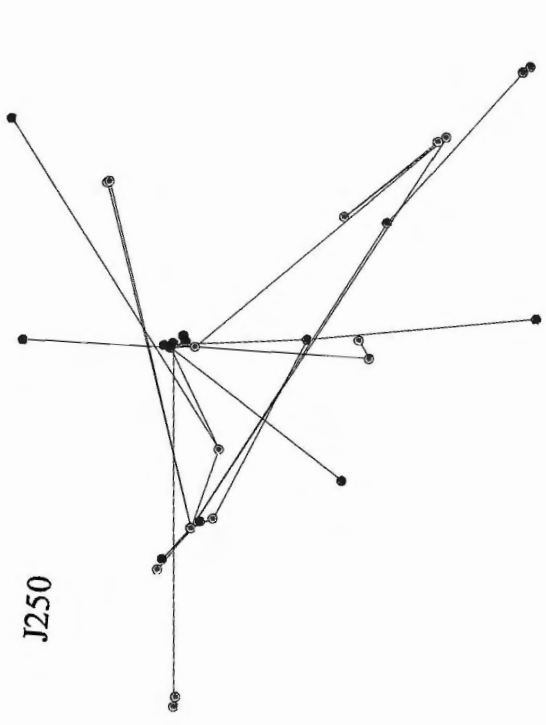
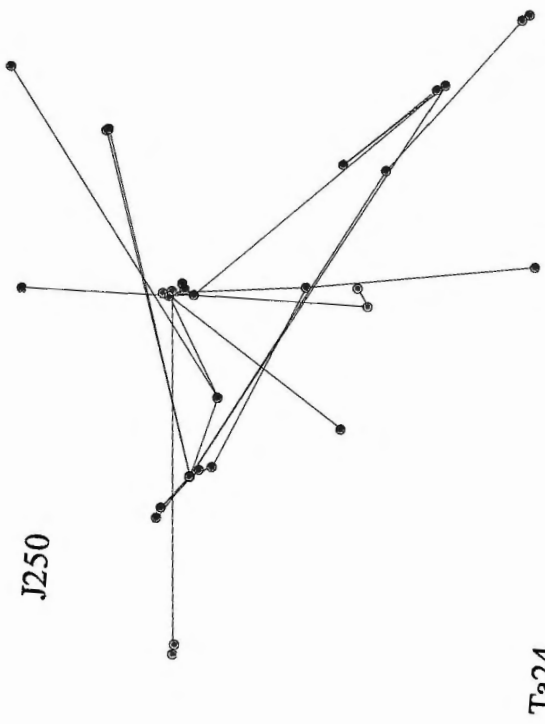
En résumé, la taille moyenne des troupeaux de la zone d'étude est de 8,2 animaux (distribution lognormale de moyenne 2). Chaque *della* est connectée à 2,2 autres *della* (quelque soit le type de connexion) en moyenne (écart-type de 1,5) et envoie en moyenne 4 animaux par an (loi exponentielle), ce qui correspond à un ω_0 de 1/500 par jour.

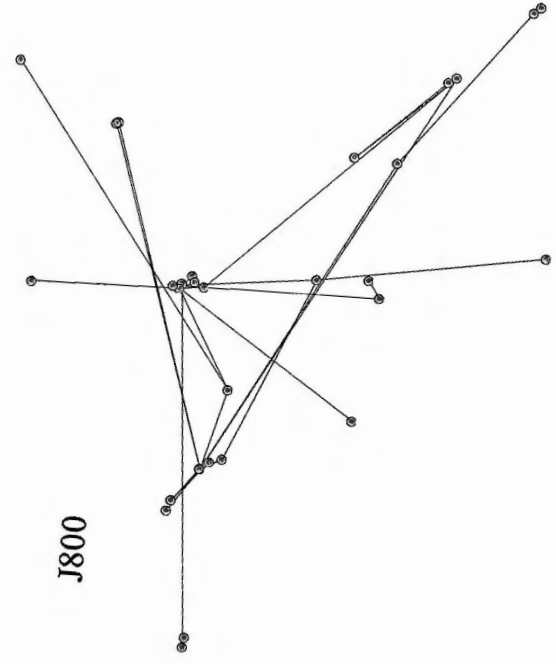
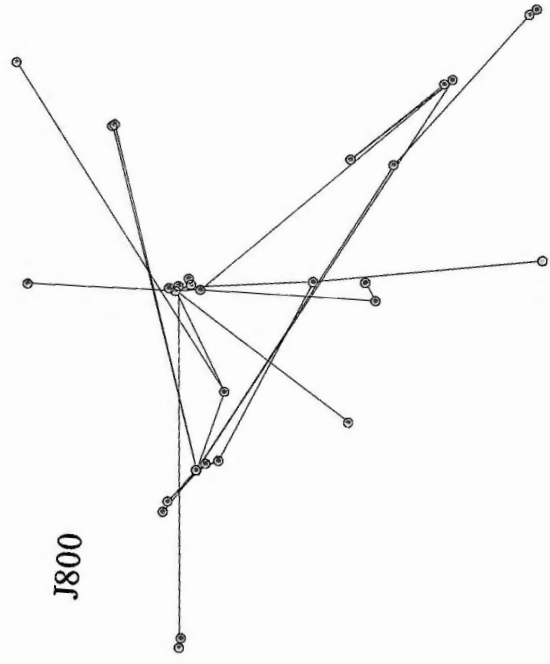
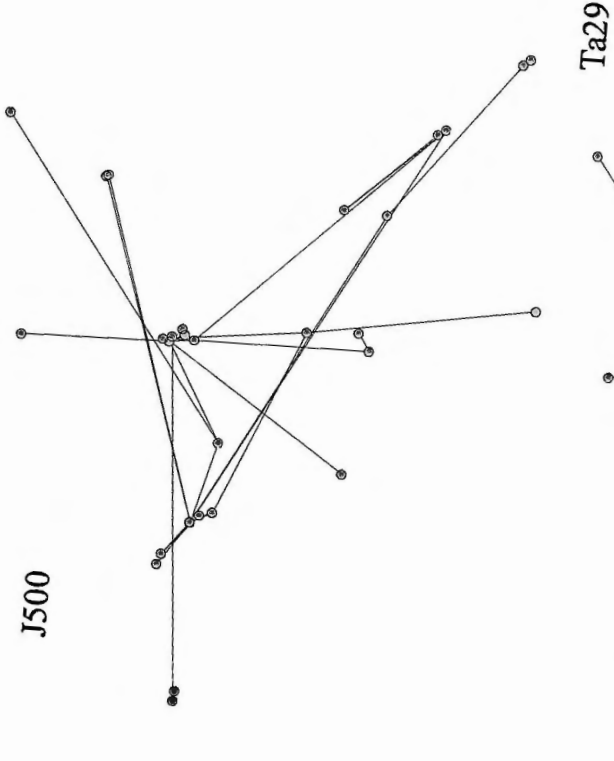
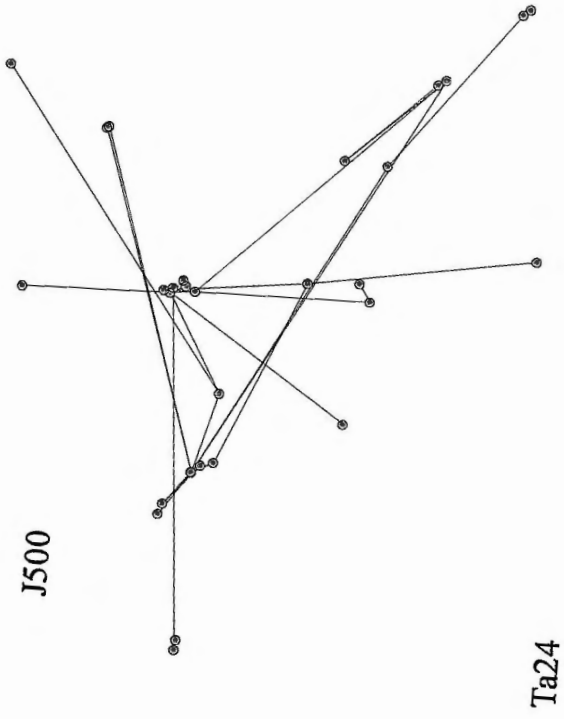
ANNEXE 4 : PROPAGATION SPATIALE DE LA PPCB DANS UN RESEAU DE 30 TROUPEAUX SELON LA

LOCALISATION DU PREMIER TROUPEAU ATTEINT









ANNEXE 5 : INFLUENCE DE LA CONFIGURATION DU RESEAU SUR LA PROPAGATION DE LA PPCB

Sur les figures, les traits pleins correspondent à la dynamique de la maladie dans un réseau de 924 troupeaux. Pour un ω_0 équivalent, les dynamiques sont différentes dans un réseau de 30 troupeaux, alors que la mortalité est proche (5,1 % pour le réseau de 924 troupeaux, contre 5,5 % pour l'autre). En diminuant ω_0 on se rapproche des dynamiques obtenues dans le grand réseau (dynamiques assez proches pour $\omega_0 = 1/7700$ par jour), mais semblent s'éloigner si on diminue trop ω_0 (dynamiques éloignées avec $\omega_0 = 1/14400$ par jour).

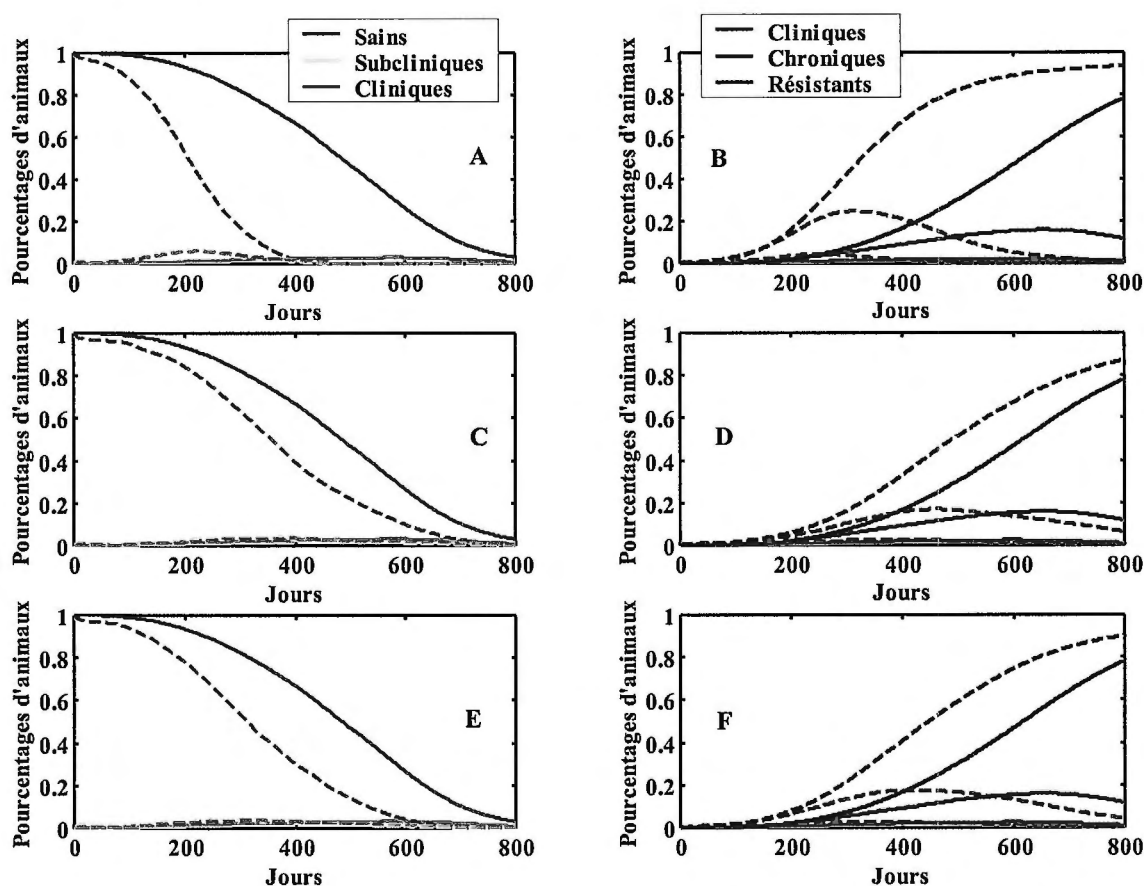


Figure 14 : Proportion d'animaux dans les différents stades épidémiologiques. Dynamique dans un réseau de 942 troupeaux, avec $\omega_0 = 1/90$ par jour (traits pleins) et dynamique dans un réseau de 30 troupeaux (traits pointillés), avec $\omega_0 = 1/90$ par jour (A et B), $\omega_0 = 1/7700$ par jour (C et D) et $\omega_0 = 1/14400$ par jour (E et F).

Les dynamiques obtenues sont dépendantes de la taille du réseau. Il ne semble pas possible d'obtenir les mêmes dynamiques avec un réseau de taille plus petite, même en ajustant ω_0 .

Effet du confiage d'animaux dans la propagation d'une maladie contagieuse au sein d'un réseau de troupeaux :

Exemple de la péripneumonie contagieuse bovine dans les troupeaux éthiopiens

La péripneumonie contagieuse bovine est une maladie respiratoire des bovins, d'importance économique majeure. Son actuelle ré-émergence en fait l'une des principales menaces pour la production et la santé animale en Afrique Subsaharienne. La modélisation de la PPCB s'appuie sur la structure de la population bovine : les niveaux intra-troupeau et inter-troupeaux.

Le modèle intra-troupeau se base sur un modèle compartimental SEI³R. La modélisation à deux échelles des coefficients de transmission pour chaque stade infectant (une globale liée aux contacts aériens et une locale liée au contact direct) permet la détermination de leurs valeurs en conditions expérimentales. L'étude de l'influence des distributions des temps de séjour montre la meilleure aptitude des distributions de type gaussien à reproduire la dynamique de propagation intra-troupeau par rapport aux distributions exponentielles classiquement employées, alors que les deux modèles donnent des résultats semblables en terme de mortalité et d'incidences clinique et chronique.

Le modèle inter-troupeau est basé sur la construction d'un réseau de troupeaux à l'intérieur desquels la dynamique de la maladie est celle du modèle intra-troupeau. Les dynamiques obtenues, avec des taux de confiage réalistes, sont différentes de celles d'un modèle sous hypothèse de mélange homogène. La propagation spatiale de la maladie, et sa sensibilité aux différents paramètres du modèle sont étudiées. Finalement, il est montré comment le modèle peut être utilisé pour tester l'effet de différentes stratégies de lutte sur la propagation de la PPCB dans un réseau de troupeaux.

Mots-clés : péripneumonie contagieuse bovine / modélisation / modèle compartimental / réseau / mouvements d'animaux.

Effect of loaning of animals in the transmission of a contagious disease with a herd network:

Case of the contagious bovine pleuropneumonia in Ethiopian herds

Contagious bovine pleuropneumonia is a bovine respiratory disease, with great economical impacts. Its re-emergence remains one of the major threats to cattle health and production in sub-Saharan Africa. Modelling of CBPP is based on the structure of the bovine population: the within-herd and the between-herd levels.

The within herd spread of CBPP is described using a SEI³R compartmental model. Modelling the transmission contact rates for each infectious state at two scales (a global, with aerosol contacts due to coughing and a very local one with direct contacts) enables us to determine the values of transmission contact rates in experimental conditions. The study of impacts of distributions of durations in each epidemiological state shows that normal distributions is better suited to reproduce the within herd dynamic of the disease, in comparison with the exponential distributions classically used. However, the two distributions give the same results in term of mortality and clinical and chronical incidences.

The between herds model is based on the construction of a network of herds, within each the spread of the disease is described by the within herd model. Dynamics obtained with realistic loaning rates are different from those obtained with a hypothesis of homogenous mixing. The spatial spread of the disease and its sensibility to different parameters of the model are studied. Finally, it is showed how this model can be used to test different strategies to control the spread of CBPP in a network of herds.

Keywords: contagious bovine pleuropneumonia / modelling / compartment model / network / animals movements.